

## EFFECTO DE LA SEMILLA DE CHIA (*Salvia hispánica* L) RICA EN ACIDO $\alpha$ -LINOLENICO SOBRE LA DISFUNCION DEL TEJIDO ADIPOSO EN UN MODELO EXPERIMENTAL DE SINDROME METABOLICO

**Calloni Rodrigo**

*Laboratorio de Estudio de Enfermedades Metabólicas Relacionadas con la Nutrición. Departamento de Ciencias Biológica. FBCB-UNL*

**Area:** Ciencias Biológicas

**Sub-Area:** Bioquímica

**Grupo:** X

**Palabras clave:** Semilla de Chía, Síndrome Metabólico, Tejido Adiposo

### INTRODUCCIÓN

El Síndrome Metabólico (SM) se define como un conjunto de desórdenes metabólicos interrelacionados entre los que se incluyen insulinoresistencia (IR), intolerancia a la glucosa, dislipidemia, obesidad central, hipertensión, estrés oxidativo, estado inflamatorio y pro-trombótico que predisponen al desarrollo de diabetes tipo 2 y enfermedades cardiovasculares, ambas patologías asociadas a elevadas tasas de morbilidad y mortalidad (Kaur, 2014). La prevalencia del SM se encuentra en continuo crecimiento en todo el mundo y ha alcanzado en las últimas décadas proporciones epidémicas, convirtiéndose en un importante problema de Salud Pública. Si bien el desarrollo del SM se encuentra en parte asociado a factores genéticos, su elevada prevalencia se encuentra en estrecha relación con los hábitos alimentarios de la población actual caracterizados por elevada ingesta energética (alimentos ricos en hidratos de carbono simples y grasas saturadas). Una de las estrategias propuestas para prevenir/revertir la elevada incidencia de los desórdenes asociados al SM es la introducción de cambios saludables en el estilo de vida en lo que se refiere a hábitos alimentarios, particularmente la incorporación de nutrientes con potenciales efectos beneficiosos para la salud. La semilla de *Salvia hispánica* L, comúnmente conocida como “chía”, ha despertado en los últimos años un gran interés en los investigadores debido a la riqueza de los múltiples componentes con potenciales efectos beneficiosos que posee. Es una de las fuentes botánicas más ricas en ácido  $\alpha$ -linolénico (ALA, 18:3 n-3) y además es una fuente importante de proteínas de alta calidad, fibras, vitaminas, minerales y antioxidantes polifenólicos y es libre de gluten. Estudios previos de nuestro grupo de investigación demostraron en ratas alimentadas crónicamente (6 meses) con dieta rica en sacarosa (modelo experimental que mimetiza el fenotipo del SM humano) que el reemplazo isocalórico del aceite de maíz (AM) por semilla de chía como fuente grasa durante los 3 últimos meses de ingesta, normaliza la dislipidemia, IR y moderada hiperglucemia y reduce la adiposidad visceral (Oliva, 2013). Teniendo en cuenta que la adiposidad visceral y disfunción del tejido adiposo blanco (TA) juegan un rol clave en el desarrollo del SM (Martinez-Fernandez y col., 2015), el estudio de los mecanismos involucrados en el efecto beneficioso de la administración de semilla de

Proyecto: Trabajo de tesina de la carrera de grado Lic. En Biotecnología, desarrollado en el marco del proyecto PICT 0945 -Agencia – Foncyt “Posibilidades terapéuticas dietarias de ácidos grasos polinsaturados n-3 (origen vegetal) y proteína de soja sobre la disfunción del tejido adiposo y alteraciones cardíacas. Estudio en un modelo de dislipidemia, adiposidad y resistencia insulínica.”

Director del proyecto: Dra. Yolanda B. de Lombardo

Director del tesista: Dra. María del Rosario Ferreira

chia sobre estos aspectos en el modelo experimental mencionado resultan de especial interés.

## OBJETIVO

Estudiar algunos mecanismos que podrían estar involucrados en el efecto beneficioso de la administración de semilla de chía sobre la reducción de la adiposidad visceral y disfunción del TA presentes en un modelo experimental que mimetiza el fenotipo del SM humano.

## METODOLOGÍA

Se utilizaron ratas macho de la cepa Wistar con peso inicial aproximado de 180-200g. Los animales fueron agrupados al azar en 2 grupos: el grupo control recibió durante un período de 6 meses una dieta semisintética (**DC**) conteniendo almidón como fuente de hidratos de carbono (60% de energía) y aceite de maíz (AM) como fuente de grasa (23% de energía). El grupo experimental consumió una dieta durante 3 meses conteniendo los mismos componentes que la DC a excepción de la fuente de hidratos de carbono: la sacarosa reemplazó isocalóricamente al almidón (**DRS**). Finalizados los 3 meses, el grupo experimental fue subdividido en dos grupos: uno de ellos continuó con la DRS por 3 meses adicionales y el otro recibió DRS conteniendo semilla de chía (*Salvia hispánica* L, 362 g/kg de dieta) (**DRS+chia**) como fuente de grasa por el mismo período de tiempo. Durante el período experimental se evaluó el peso corporal, ingesta energética y presión arterial sistólica (Creus y col., 2016). Finalizado el período experimental los animales fueron anestesiados con pentobarbital sódico (60mg/kg peso) y se evaluaron parámetros antropométricos: circunferencia abdominal (CA1 y CA2), circunferencia torácica (CT) y longitud naso-anal, e índices antropométricos: Índice de Masa Corporal (IMC) e Índice de Lee (Novelli y col., 2007). Posteriormente fueron tomadas muestras de sangre y los tejidos adiposos (epididimal, omental y retroperitoneal) fueron removidos y pesados. El TA epididimal fue inmediatamente congelado y almacenado a -80°C a excepción del usado para realizar el aislamiento de los adipocitos que fue inmediatamente utilizado. Se determinó: **a. En suero:** niveles de glucosa, triglicéridos (TG), colesterol total (CLT) y HDL-colesterol (HDL-C) utilizando kits comerciales (Wiener SA, Argentina), niveles de ácidos grasos no esterificados (AGNE) (kit comercial Randox, Reino Unido) y niveles de insulina según metodología descrita en trabajos previos del grupo (Oliva ,2013) **b. Índice de adiposidad visceral (IAV)** (Oliva y col., 2013), **c. En adipocitos aislados de TA epididimal:** se determinó el volumen celular medio (VCM) y el contenido de triglicéridos celular medio (CTgCM) (Soria, 2002), **d. En TA epididimal:** se cuantificaron los niveles de especies reactivas del oxígeno (ROS) utilizando el método de la 2'7'-diclorodihidrofluoresceína diacetato (DCFH<sub>2</sub>-DA) (Wang y col. ,2015). Los resultados se expresaron como media ± SEM (6 animales fueron utilizados en cada grupo experimental). La significancia estadística entre los grupos DC, DRS y DRS+chia se determinaron por prueba one-way ANOVA con un factor (dieta) con post test de Newman Keuls. Para comparar los grupos de DC con DRS se utilizó la prueba *t*. Valores de  $P < 0,05$  se consideraron estadísticamente significativos. Los valores de cada variable medida que son estadísticamente diferentes se indican con distinta letra.

## RESULTADOS

### Niveles de glucosa, insulina y lípidos en suero

La sustitución parcial de AM por semilla de chía durante los últimos 3 meses de ingesta normalizó la moderada hiperglucemia y los elevados niveles séricos de TG, AGNE y CLT presentes en los animales alimentados crónicamente con DRS. Estos resultados se acompañaron de una corrección de la relación HDL-C/CLT. No se observaron modificaciones de la insulinemia al comparar los tres grupos experimentales (**Tabla 1**).

**Tabla 1:** Niveles séricos de glucosa, insulina y lípidos al final del período experimental.

	DC	DRS	DRS+chia
<b>Glucosa (mM)</b>	6.75 ± 0.09 <sup>b</sup>	8.33 ± 0.20 <sup>a</sup>	7.18 ± 0.62 <sup>b</sup>
<b>Insulina (µU/mL)</b>	56.2 ± 4.5	57.5 ± 3.5	59.6 ± 5.0
<b>TG (mM)</b>	1,27 ± 0,09 <sup>b</sup>	2,49 ± 0,09 <sup>a</sup>	1,13 ± 0,14 <sup>b</sup>
<b>AGNE (µM)</b>	275,6 ± 8,1 <sup>b</sup>	830,6 ± 38 <sup>a</sup>	337,8 ± 6,7 <sup>b</sup>
<b>CLT (mM)</b>	1,34 ± 0,11 <sup>b</sup>	2,38 ± 0,12 <sup>a</sup>	1,10 ± 0,07 <sup>b</sup>
<b>HDL-C/CLT</b>	0,55 ± 0,07 <sup>a</sup>	0,29 ± 0,04 <sup>b</sup>	0,62 ± 0,05 <sup>a</sup>

### Presión arterial sistólica

Los animales alimentados con DRS presentaron un significativo aumento ( $P < 0,05$ ) de la presión sistólica respecto a los animales alimentados con DC luego de un período de ingesta de 3 meses, diferencia que se mantuvo a los 6 meses. La sustitución del AM por la semilla de chia en el grupo DRS logró normalizar este parámetro. Valores obtenidos: a) 3 meses, DC: 122,6 ± 0,8 mmHg; DRS: 135,8 ± 5,0 mmHg. ( $P < 0,05$  DRS vs DC); b) 6 meses, DC: 122,5 ± 2,7 mmHg; DRS: 135,9 ± 2,8 mmHg; DRS+chia: 118,8 ± 1,6 mmHg ( $P < 0,05$  DRS vs DC y DRS+Chía).

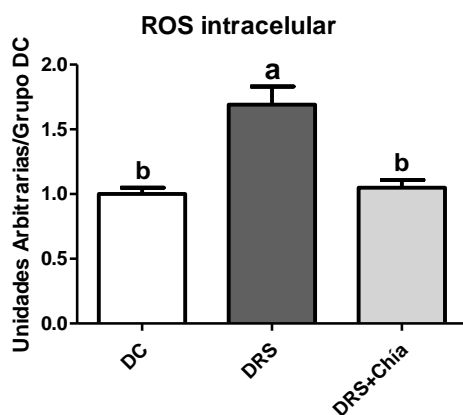
### Parámetros antropométricos, ingesta energética, IAV, determinaciones en TA epididimal

**Tabla 2:** Parámetros antropométricos, ingesta energética, IAV al final del período experimental.

	DC	DRS	DRS+chia
<b>Ingesta Energética (kJ/día)</b>	302,7 ± 14 <sup>b</sup>	365,2 ± 15 <sup>a</sup>	361,2 ± 15,5 <sup>a</sup>
<b>Peso Corporal final (g)</b>	466,8 ± 5,8 <sup>b</sup>	521,9 ± 12,3 <sup>a</sup>	506,8 ± 14,5 <sup>a</sup>
<b>CA1 (cm)</b>	20,1 ± 0,3 <sup>b</sup>	22,6 ± 0,3 <sup>a</sup>	21,1 ± 0,5 <sup>b</sup>
<b>CA2 (cm)</b>	20,6 ± 0,3 <sup>c</sup>	23,3 ± 0,3 <sup>a</sup>	22,0 ± 0,4 <sup>b</sup>
<b>CT (cm)</b>	17,7 ± 0,3 <sup>b</sup>	20,0 ± 0,4 <sup>a</sup>	18,1 ± 0,5 <sup>b</sup>
<b>Longitud Naso-Anal (cm)</b>	25,56 ± 0,2	25,3 ± 0,2	25,8 ± 0,2
<b>IMC (g/cm<sup>2</sup>)</b>	0,75 ± 0,02 <sup>b</sup>	0,83 ± 0,02 <sup>a</sup>	0,78 ± 0,02 <sup>ab</sup>
<b>Índice de Lee</b>	0,31 ± 0,01	0,32 ± 0,01	0,31 ± 0,01
<b>IAV (%)</b>	3,8 ± 0,1 <sup>b</sup>	6,6 ± 0,3 <sup>a</sup>	4,4 ± 0,2 <sup>b</sup>
<b>Peso TA epididimal (g)</b>	7,9 ± 0,4 <sup>b</sup>	14,8 ± 1,1 <sup>a</sup>	9,7 ± 0,4 <sup>b</sup>
<b>VCM adipocitos (pL)</b>	291,5 ± 16,6 <sup>c</sup>	733,4 ± 76,4 <sup>a</sup>	401,5 ± 42,9 <sup>b</sup>
<b>CTGCM adipocitos(µmol/célula)</b>	0,32 ± 0,02 <sup>c</sup>	0,84 ± 0,05 <sup>a</sup>	0,45 ± 0,04 <sup>b</sup>

Como se muestra en la **Tabla 2**, la administración de semilla de Chía durante los últimos 3 meses de ingesta a ratas normales alimentadas crónicamente con DRS no produjo cambios en el peso corporal ni en la ingesta energética al compararlos con el grupo DRS, sin embargo logró normalizar los parámetros antropométricos CA1 y CT reduciendo el parámetro CA2 y el IMC y corrigió el IAV. Estos cambios se vieron acompañados de una reducción del peso del TA epididimal y de la hipertrofia y contenido de triglicérido de los adipocitos de este tejido.

Diferentes estudios muestran que el incremento de la grasa visceral se encuentra asociado al estrés oxidativo, el cual puede contribuir al desarrollo del SM. Dado que la



**Figura 1.** Niveles de ROS en TA epididimal al final del período experimental.

semilla de chia es capaz de reducir la hipertrofia del TA inducida por la administración crónica de una DRS, resultó de interés analizar el efecto de la sustitución nutricional (AM por semilla de chia) sobre los niveles de ROS en el TA epididimal. Como se observa en la **Figura 1**, la administración de una DRS a ratas normales indujo un incremento en los niveles de ROS en el TA epididimal. Los animales pertenecientes al grupo DRS+chia mostraron una reducción del contenido de ROS intracelular alcanzando valores similares a los observados en el grupo control.

## CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos muestran que la administración de semilla de chía durante los últimos 3 meses de ingesta a ratas normales alimentadas crónicamente (6 meses) con DRS: a) Reduce la adiposidad visceral, b) Mejora parámetros antropométricos (CA, CT e IMC), en TA epididimal: c) Reduce la hipertrofia y contenido de TG en adipocitos d) Normaliza el contenido de especies reactivas de oxígeno. Estos cambios se acompañan de normalización de la moderada hiperglucemia, dislipemia e hipertensión. Si bien la extrapolación de los resultados obtenidos en modelos animales hacia el humano debe ser muy cuidadosa este trabajo pretende contribuir al conocimiento de algunos mecanismos que podrían estar involucrados en el efecto beneficioso de la administración de semilla de chía sobre la disfunción del TA y adiposidad visceral asociadas al SM. La inclusión de la semilla de chía en la dieta, constituye una estrategia de cambio de hábitos alimentarios saludable que podría ser aplicada con el objeto de prevenir/revertir la elevada incidencia de los desórdenes asociados al SM.

## BIBLIOGRAFIA BASICA

**Creus, A., Ferreira, M. R., Oliva, M. E. & Lombardo, Y. B.**, 2016. Mechanisms Involved in the Improvement of Lipotoxicity and Impaired Lipid Metabolism by Dietary alpha-Linolenic Acid Rich *Salvia hispanica* L Seed in the Heart of Dyslipemic Insulin-Resistant Rats. *J.Clin.Med.* **Kaur, J.** (2014). A comprehensive review on metabolic syndrome. *Cardiol.Res.Pract.*, 2014, 943162. **Martinez-Fernandez, L., Laiglesia, J. A. & Moreno-Aliaga, M. J.**, 2015. Omega-3 fatty acids and adipose tissue function in obesity and metabolic syndrome. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.*, 121, 24-41. **Novelli, E. L., Diniz, Y. S., Galhardi, C. M., Fernandes, A. A., Cicogna, A. C. & Novelli Filho, J. L.**, 2007. Anthropometrical parameters and markers of obesity in rats. *Lab Anim*, 41, 111-119. **Oliva, M. E., Ferreira, M. R., Chicco, A. & Lombardo, Y. B.**, 2013. 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*, 89, 279-289. **Soria, A., Chicco, A., Eugenia, A. & Lombardo, Y. B.** (2002). Dietary fish oil reverse epididymal tissue adiposity, cell hypertrophy and insulin resistance in dyslipemic sucrose fed rat model small star, filled. *J.Nutr.Biochem.*, 13, 209-218. **Wang, X., Che, H., Li, D., Weiming, O., Chen, J. & Luo, W.** (2015). Effects of Mild Chronic Cold Exposure on Rat Organs. *Int.J Biol Sci*, 11, 1171-1180.