

Trabajo de revisión

Consumo de la semilla de chia (*salvia hispanica* L): posibles mecanismos de acción sobre el mejoramiento de la dislipidemia, resistencia insulínica y adiposidad visceral en modelos experimentales y su extensión al humano.

RECIBIDO: 25/07/2017

REVISION: 08/08/2017

ACEPTADO: 22/08/2017

Lombardo, Y.B. • Chicco, A.

Departamento de Ciencias Biológicas. Cátedra de Química Biológica. Laboratorio de Estudio de Enfermedades Metabólicas relacionadas con la Nutrición. Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas. Universidad Nacional del Litoral. CONICET. Ciudad Universitaria. Paraje El Pozo S/N. S3000ZAA, CC 242, Santa Fe, Argentina. Teléfono: 54-342-4575211
Email: yblombard@fbcbl.unl.edu.ar; achicco@fbcbl.unl.edu.ar

RESUMEN: Diferentes estudios sugieren que los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga de la familia n-3 (n-3 LCPUFAs) cumplen un rol importante en el mantenimiento de la salud. Diferentes semillas y aceites vegetales son ricos en el ácido graso esencial α -linolénico (ALA, 18:3 n-3) precursor natural de los ácidos grasos n-3 de cadena más larga como el ácido eicosapentaenoico (EPA, 20:5 n-3) y docosahexaenoico (DHA, 22:6 n-3), entre otros. El ALA ha cobrado gran importancia dado que numerosos trabajos epidemiológicos en humanos y en animales de experimentación sugieren que un elevado consumo de ALA ejerce efectos beneficiosos en la prevención de la enfermedad cardiovascular, mejorando

la dislipidemia, la sensibilidad insulínica y la tolerancia a la glucosa, modificando la respuesta a la acción insulínica en los tejidos claves. La *Salvia hispánica* L (chía) es uno de las fuentes vegetales más importante de ALA que contiene además un buen aporte de fibra dietaria, proteína con alta actividad biológica y abundantes compuestos con capacidad antioxidante. En esta revisión examinaremos los hallazgos más importantes y recientes del efecto de la semilla de chíá dietaria sobre la prevención y/o mejoramiento de la dislipidemia, lipotoxicidad, insulino resistencia, alterada homeostasis de la glucosa y adiposidad visceral en modelos experimentales, con extensión a estudios recientes en humanos. Particularmente analizaremos los

mecanismos metabólicos y moleculares involucrados en dichas acciones.

PALABRAS CLAVES: Dislipidemia, Insulino Resistencia, Adiposidad Visceral, *Salvia hispanica* L

SUMMARY: *Dietary chia seed (Salvia hispanica L): Possible metabolic and molecular mechanisms involved in the amelioration of dyslipidemia, insulin resistance and visceral adiposity in experimental animal models. Revision study with recently extension to human.* Different studies suggest that the long-chain polyunsaturated fatty acids of the n-3 family (n-3 LCPUFAs) play an important role in the maintenance of health. Different seeds and vegetable oils are rich in α -linolenic fatty acid (ALA, 18: 3 n-3), a natural essential fatty acid precursor of the longer chain n-3 fatty acids such as eicosapentaenoic acid (EPA, 20: 5 n- 3) and docosahexaenoic (DHA, 22: 6 n-3), among others. ALA has gained great importance since numerous

epidemiological studies in humans and in experimental animal models suggests that a high ALA consumption exerts beneficial effects in the prevention of cardiovascular disease, improving dyslipidemia, insulin sensitivity and glucose tolerance, modifying the response to insulin action in key tissues. *Salvia hispanica* L (chia) is one of the most important ALA plant sources, which also contains a good supply of dietary fiber, a protein with high biological activity and abundant compounds with antioxidant capacity. In this review we will examine the most important and recent findings of dietary chia seed effects on the prevention and / or improvement of dyslipidemia, lipotoxicity, insulin resistance, impaired glucose homeostasis and visceral adiposity in experimental models, with extension to recent studies in humans. In particular, we will analyze the metabolic and molecular mechanisms involved in these actions.

KEYWORDS: Dyslipidemia, Insulin resistance, Visceral adiposity; *Salvia hispanica* L

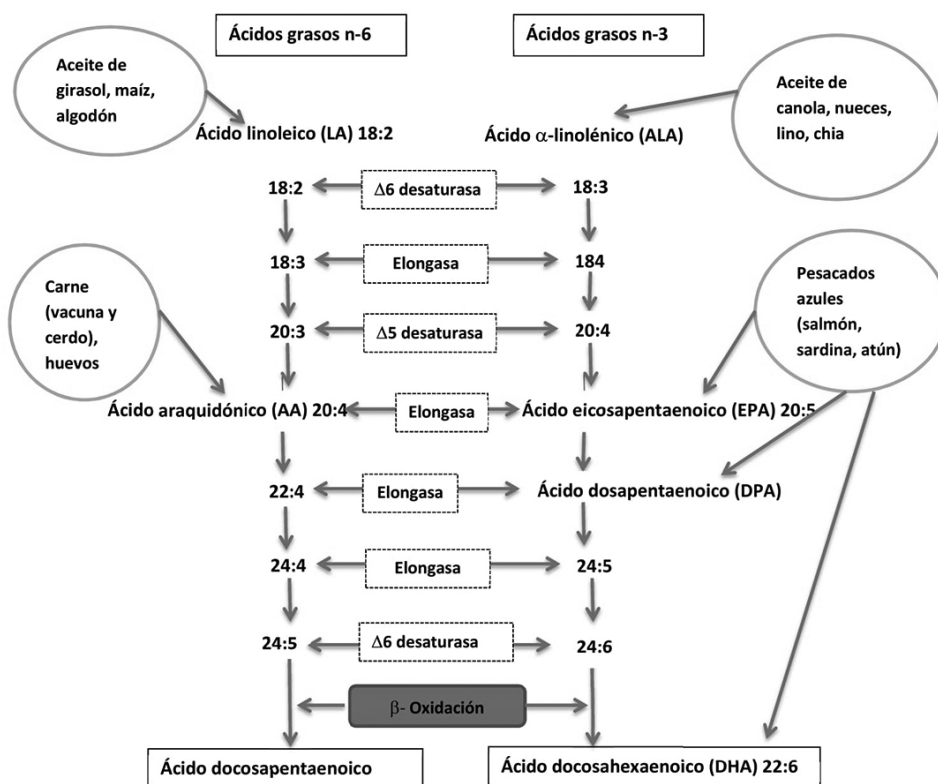
1. Introducción

Estudios clínicos y experimentales han sugerido que los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga de la familia n-3 (n-3 LCPUFAs), especialmente aquellos derivados de las especies marinas, tales como los ácidos eicosapentaenoico (EPA 20:5 n-3) y docosahexaenoico (DHA 22:6 n-3), tienen la capacidad de prevenir diversos desórdenes bioquímicos-metabólicos incluidos en el Síndrome Metabólico (SM), así como disminuir las causas de mortalidad de origen cardíaco y los posibles accidentes cerebrovasculares (1-6). Dichos efectos beneficiosos en la salud condujeron a la recomenda-

ción del consumo de estos ácidos grasos por la población en general, pero tanto la falta de hábito alimentario como el aumento de contaminantes en los peces, aceleraron el interés por fuentes de ácidos grasos n-3 PUFA's provenientes de vegetales (7-9). Diferentes semillas y aceites vegetales son ricos en el ácido graso esencial α -linolénico (ALA, 18:3 n-3). ALA puede ser convertido metabólicamente en n-3 LCPUFAs (ej. EPA y DHA) (10,11). El sitio primario de conversión es el hígado, seguido por el enterocito (12), en una secuencia de reacciones catalizadas por las enzimas Δ 6 y Δ 5 desatura-

sas y elongasas con la formación del intermediario docosapentaenoico (DPA) (Figura 1). En este proceso el ALA y el ácido lino-

Figura 1. Vías de elongación y desaturación de ácidos grasos poliinsaturados de la familia n-6 y n-3.



Se observa en la figura la vía de conversión del ácido linoleico (LA) y del ácido α -linolénico (ALA) a los ácidos docosapentaenoico (22:5 n-6) y docosahexaenoico (22:6 n-3) respectivamente. Las vías enzimáticas de elongación/desaturación son parte de ambas series de ácidos grasos, existiendo competición de sustratos por estas enzimas.

leico (LA, 18:2 n-6) compiten por las mismas enzimas metabólicas (13). Una alta concentración dietaria de LA causa una disminución en la síntesis de los ácidos grasos de cadena larga derivados del ALA y viceversa. Mientras que la óptima conversión de ALA en EPA y DPA es alcanzada por administración de dietas con baja relación LA/ALA, la formación en DHA es limi-

tada (14), siendo estos procesos dependientes del género y de la edad (15). Los n-3 PUFAs sintetizados en el hígado pueden incorporarse a los fosfolípidos de membrana o ser transportados por las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL-Tg) a los diferentes tejidos corporales (12). En estos, tanto los ácidos grasos n-3 poliinsaturados (n-3 PUFAs) como los n-3 LCPUFAs pue-

den modular la expresión de genes tales como SREBP-1 (proteína de unión al elemento regulador del estero1), IL-6 (interleuquina 6), TNF α (factor de necrosis tumoral α), FAS (sintasa de ácidos grasos), S14 (proteína S14 de la subunidad ribosómica), L-PK (piruvato quinasa hepática), visfatin, entre otros (16,17), favoreciendo la prevención y/o mejoramiento de enfermedades crónicas no transmisibles (ej. diabetes tipo 2, hipertensión, dislipidemia, etc) incluidas en el SM. Más aún, de manera similar a lo observado con la administración de ácidos grasos n-3 de origen marino, estudios en humanos y en animales de experimentación sugieren que un elevado consumo de ALA se asocia con la disminución del riesgo de padecer enfermedad cerebrovascular, mejorando la dislipidemia, sensibilidad insulínica y la intolerancia a la glucosa modificando la respuesta a la acción insulínica en los tejidos claves (18-23).

Una de las fuentes vegetales con alto contenido de ALA es la *Salvia hispánica* L, comúnmente denominada chía, planta anual de verano, que pertenece a la familia de las Lamiáceas nativa del sur de Méjico y norte de Guatemala. La chía fue uno de los alimentos básicos de varias civilizaciones precolombinas de América Central. Luego de la conquista española de Méjico, la semilla de chía fue introducida a España alrededor del año 1521 y el botánico Carl Linneaus (1707-1778) le dio el nombre botánico de *Salvia hispánica* L. La persecución religiosa y el hecho que dicha planta no pudiera cultivarse en Europa, fueron las razones fundamentales de su desaparición durante aproximadamente 500 años (24). En la actualidad se la cultiva en el Sur de América, fundamentalmente en Colombia, Bolivia, Perú y el norte Argentino y es con-

siderada un alimento funcional con un interés especial en su comercialización por sus componentes fisiológicamente activos. La semilla de chía contiene alrededor de un 40% de materia grasa, de la cual el 60% es ALA y un 20 % LA. Contiene, además un buen aporte de fibra dietaria insoluble, una proteína con excelente actividad biológica y abundante polifenoles -ácidos cafeico y clorogenico, mirecitina y quercitina- con alta capacidad antioxidante (25-27).

En esta revisión examinaremos los hallazgos más importantes y recientes del efecto de la semilla de chía dietaria sobre la prevención y/o mejoramiento de la dislipidemia, la insulino resistencia, la alterada homeostasis de la glucosa y la adiposidad visceral en modelos experimentales, con extensión al humano. Particularmente analizaremos los mecanismos metabólicos y moleculares involucrados en dichas acciones.

2- Efecto de la administración de la semilla de chía (*Salvia hispánica* L) sobre la dislipidemia, insulino resistencia y alterada tolerancia a la glucosa en modelos experimentales.

2.1. Estudios de "prevención" por administración de semilla de chía.

2.1.1. Efecto de la administración (3-5 semanas) de dietas ricas en carbohidratos simples en ratas jóvenes adultas. Numerosas investigaciones incluidos los trabajos de nuestro grupo (28-41) han demostrado que ratas jóvenes adultas alimentadas con dietas ricas en carbohidratos (fructosa o sacarosa -DRS-) por un corto período de tiempo (3-5 semanas) desarrollan hipertrigliceridemia asociado a una mayor secreción hepática de VLDL-Tg y una menor remoción plasmática de triglicéridos (Tg). Estas alteraciones metabólicas se acompañan de elevados

niveles de ácidos grasos libres plasmáticos (AGNE), lipotoxicidad (mayor contenido lipídico en tejidos: hepático, músculo esquelético y cardíaco), normoglucemia, hiperinsulinemia, resistencia insulínica periférica global (RI), hipertensión y moderada adiposidad sin cambios importantes en el peso corporal. Este modelo experimental nutricional mimetiza las anormalidades metabólicas presentes en el SM del humano (42).

2.1.1.1. *Efectos de la semilla de chía dietaria sobre la dislipidemia:* Estudios realizados por nuestro grupo (43,44) en ratas alimentadas con DRS demostraron que la administración simultánea de semilla de chía como fuente grasa dietaria (**Tabla 1 y 2**), que conlleva a una modificación importante en la relación LA:ALA, de 68.2 (fuente grasa aceite de maíz) a 0.287 (fuente grasa

chía), previno el desarrollo de dislipidemia a través de mecanismos que involucran menor secreción hepática de VLDL-Tg y mayor remoción de los Tg plasmáticos mejorando la acción insulínica. En este contexto Jeffrey y col. (45) demostraron en ratas que una relación LA:ALA de 0,33 se correlaciona con el mayor efecto hipocolesterolemico e hipotrigliceridemico, sugiriendo que el efecto del ALA puede deberse a un incremento de ácidos grasos n-3 de cadena larga en los fosfolípidos de membrana. En esta línea Ayerza y col. (46) observaron en ratas alimentadas con dieta control suplementada con semilla de chía durante 4 semanas una reducción del contenido plasmático de Tg, AGNE y colesterol total asociado a un aumento del colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL).

Tabla 1. Composición de las dietas experimentales.

	Dieta control (DC)	Dieta rica en sacarosa (DRS)	DRS + semilla de chía (DRS + chía)
Ingredientes de la dieta ¹	% Energía	% Energía	% Energía
Carbohidratos			
Almidón de maíz	60,0	2,6	---
Sacarosa	---	57,4	57,4
Semilla de chía ²	---	---	2,6
Grasa			
Aceite de maíz	23,0	23,0	0,2
Semilla de chía	---	---	22,8
Proteínas			
Caseína (libre de vitaminas)	17,0	17,0	9,0
Semilla de chía	---	---	8,0

¹ Las dietas se basan en la composición de la dieta AIN-93M modificada, conteniendo (% en peso): 3,5% mezcla de sales (AIN-93Mx); 1% mezcla de vitaminas (AIN-93Vx); 0,2% clorhidrato de colina; 0,3% metionina; 10-11% de fibras.

² La DRS + semilla de chía fue balanceada en el contenido de fibra y mezcla de sales de acuerdo a la cantidad de cada uno de ellos provista por el proveedor (Agrisalba SA, Buenos Aires, Argentina). La cantidad de semilla de chía (Salba; *Salvia hispanica* L.) adicionada a la dieta fue: 362 g/kg dieta. Composición de la semilla de chía (g/100 g de semilla de chía): carbohidratos, 37,45; fibra insoluble, 81 % del total de los carbohidratos; grasa, 30,23; proteína, 21,19. Composición en minerales (mg/100 g de semilla de chía): Na, 103,15; K, 826,15; Ca, 589,60; Fe, 11,90; Mg, 77,0; P, 604,0; Zn, 5,32; Cu, 1,66; Mn, 1,36.

Tabla 2. Composición de ácidos grasos (AG) de las dietas experimentales.

	Dieta control (DC)	Dieta rica en sacarosa (DRS)	DRS + semilla de chía (DRS + chía)
Ácidos grasos ¹	g/kg de dieta	g/kg de dieta	g/kg de dieta
16:0	10,92	10,92	6,96
18:0	2,73	2,73	2,42
18:1 n-9	33,71	33,71	7,39
18:2 n-6	54,10	54,10	19,85
18:3 n-3	0,80	0,80	67,26
20:1 n-9	0,47	0,47	0,36
Σ AG saturados	13,65	13,65	9,38
Σ Monoinsaturados	34,18	34,18	7,75
Poliinsaturados			
n-6	54,10	54,10	19,85
n-3	0,80	0,80	67,26
n-6/n-3	67,62	67,62	0,295
n-3/n-6	0,015	0,015	3,388

¹ Otros ácidos grasos menores han sido excluidos.

2.1.1.1. Efectos de la semilla de chía dietaria sobre el tejido hepático:

El efecto de las dietas ricas en grasas sobre la síntesis y oxidación de ácidos grasos en tejido hepático depende entre otros factores de las especies estudiadas y del tipo de ácidos grasos dietarios (47). Diferentes estudios demuestran que la expresión génica de las enzimas de la síntesis “*de novo*” y de la oxidación de ácidos grasos están también reguladas de manera coordinada por la administración de ácidos grasos polinosaturados de la familia n-3 y n-6. Estos efectos pueden ser modulados por factores de transcripción tales como: el SREBP-1, PPAR α (receptor activador de proliferación peroxisomal α) y LXR (receptor hepático R) (48-54). La administración de dietas ricas en aceites de lino, perrilla o

semilla de chía, incrementan el contenido celular de EPA e influyen la oxidación y síntesis “*de novo*” de ácidos grasos a nivel hepático (21,55). Rossi y col. (44) demostraron que la semilla de chía adicionada a la DRS –como fuente de grasa dietaria- y administrada a ratas normales durante 3 semanas, previene las alteraciones observadas en la dislipidemia inducida por DRS tales como el desarrollo de la esteatosis hepática, el incremento de los niveles de la masa proteica de la SEBP-1, (forma madura), y las actividades de las enzimas claves de la síntesis “*de novo*” de ácidos grasos (acetil CoA carboxilasa (ACC), sintasa de ácidos grasos (FAS), y glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G-6-PDH)). La presencia de chía en la dieta impide además el decrecimiento de la masa proteica

del PPAR α y de las actividades de las enzimas blanco de dicho receptor nuclear involucradas en la oxidación mitocondrial y peroxisomal de ácidos grasos [carnitina palmitoil-transferasa-1 (CPT-1) y oxidasa de ácidos grasos (FAO)] (44), sugiriendo un cambio en el destino metabólico de los lípidos (oxidación vs síntesis). Además, la normalización de la dislipidemia y la menor disponibilidad de los AGNE plasmáticos podrían jugar también un rol importante entre los mecanismos que previenen la esteatosis hepática cuando la semilla de chíá está presente en la dieta.

2.1.1.1.1.1 Efectos de la semilla de chíá dietaria sobre la sensibilidad insulínica: La administración simultánea de semilla de chíá con la DRS a ratas normales por un período de 3 semanas, es capaz de impedir el desarrollo de la hiperinsulinemia y la RI periférica global (clamp euglucémica hiperinsulinémica), manteniendo la homeostasis de la glucosa (43,44). En trabajos previos, hemos descripto que los n-3 LCPUFAs de origen marino reducen significativamente los niveles de lípidos circulantes y previenen el desarrollo de la RI en ratas alimentadas con dietas ricas en sacarosa y/o grasa (para revisión ver referencia 2). Por otro lado, como mencionáramos anteriormente las cantidades absolutas de LA y ALA y su relación en la dieta afectan la cantidad de n-6 LCPUFAs y n-3 LCPUFAs a partir de sus precursores, modificando la composición

lipídica de las membranas. A su turno esto modula un amplio rango de efectos mediados por eicosanoides y no-eicosanoides sobre diferentes procesos metabólicos que pueden directamente afectar la acción insulínica en tejidos blancos a la acción hormonal. Al respecto observamos en la **Tabla 3** un incremento de n-3 LCPUFA en el plasma de las ratas alimentadas durante tres semanas con DRS donde la semilla de chíá es la fuente grasa dietaria en relación a los que recibieron DC o DRS donde dicha fuente grasa es el aceite de maíz (43). Resultados similares fueron observados por Ayerza y col. (56) en animales controles alimentado con semilla de chíá. Más aún, un alto contenido de EPA y DHA fueron observados en las membranas hepáticas de ratas alimentadas con aceite de perrilla, aunque este aceite no contiene EPA o DHA (22). Por otro lado estudios llevados a cabo en ratas alimentadas con dietas control o rica en sacarosa, en las cuales la fuente grasa (18-20% calorías totales) contiene un alto porcentaje de ALA (ej. el aceite de lino o el aceite de perrilla), mostraron una disminución del contenido de lípidos circulantes cuando se compara con ratas alimentadas con aceites ricos en LA (ej. aceite de maíz) (22,23,55).

En resumen, los principales efectos de la semilla de chíá y de otras fuentes de ALA dietaria administrada desde el inicio de las experiencias y por un período corto de tiempo son resumidos en la **Tabla 4**.

Tabla 3. Perfil de AG (g/100 g AG totales) en plasma de ratas alimentadas con dieta control (DC), dieta rica en sacarosa (DRS) o DRS+ semilla de chía (DRS+chia).

Acidos grasos	DC	DRS	DRS+chia
16:0	15,90 ± 0,32	16,35 ± 0,50	17,80 ± 0,58
18:0	10,34 ± 0,70	11,58 ± 0,59	10,68 ± 0,81
Σ AG saturados	26,24 ± 1,97	27,93 ± 2,01	28,48 ± 1,48
16:1 n-9	Nd	1,02 ± 0,04	1,05 ± 0,07
18:1 n-9	12,69 ± 0,85 ^b	14,42 ± 0,70 ^a	9,96 ± 0,75 ^c
Σ AG Monoinsaturados	12,69 ± 0,85	15,52 ± 0,68	11,01 ± 0,70
18:2 n-6	26,88 ± 1,95	21,48 ± 1,80	21,02 ± 1,59
20:4 n-6	26,78 ± 1,75 ^a	29,68 ± 1,98 ^a	12,12 ± 0,98 ^b
22:4 n-6	2,07 ± 0,17 ^a	2,20 ± 0,13 ^a	1,35 ± 0,06 ^b
Σ LCPUFAs n-6	55,73 ± 2,30^a	53,36 ± 3,10^a	34,49 ± 3,40^b
18:3 n-3	1,27 ± 0,04 ^b	0,31 ± 0,02 ^c	8,71 ± 0,67 ^a
20:5 n-3	Nd	Nd	6,49 ± 0,48
22:5 n-3	0,80 ± 0,07 ^b	0,19 ± 0,04 ^c	3,53 ± 0,07 ^a
22:6 n-3	1,53 ± 0,04 ^b	1,76 ± 0,08 ^b	3,36 ± 0,05 ^a
Σ LCPUFAs n-3	3,60 ± 0,30^b	2,26 ± 0,20^c	22,09 ± 2,01^a
Total n-3/n-6	0,06 ± 0,002 ^b	0,04 ± 0,001 ^c	0,64 ± 0,03 ^a
Total n-6/n-3	15,50 ± 1,01 ^b	23,61 ± 1,98 ^a	1,56 ± 0,12 ^c
Total n-3/ saturados	0,14 ± 0,002	0,08 ± 0,001	0,76 ± 0,04
Total n-3/ LCPUFAs	0,06 ± 0,003 ^b	0,04 ± 0,002 ^c	0,39 ± 0,02 ^a

Nd: no detectado. Los valores se expresan como media ± SEM (n= 6 animales por grupo). Los valores medios en una fila que no comparten letras superescritas son significativamente diferentes (P<0.05) cuando cada variable se comparó con el test de Newman-Keuls.

Las cantidades mínimas de otros ácidos grasos llevan el total al 100%.

Tabla 4. Efectos principales de la administración de ALA dietario en animales de experimentación sobre el metabolismo lipídico y el control glucémico.

Administración de chíá (3-4 semanas)			
Autores	Condiciones Experimentales	Principales hallazgos	Referencia
Ayerza, R. Jr.; Coates, W., 2007; Ayerza, R. Jr.; Coates, W., 2005.	-Ratas Wistar machos -Dieta control (pellet) adicionada con 15% semilla de chíá molida o 5% aceite de chíá vs 5% aceite de maíz -Tiempo de ingesta 30 días	↓ TG plasma ↑ HDL-colesterol plasma ↓ Colesterol total plasma Perfil plasmático de ácidos grasos: ↑ contenido de 18:3 n-3, 20:5 n-3 y 22:6 n-3; ↓ n6/n3	46, 56
Chicco, A.; y col., 2009; Rossi, A.S.; y col. 2013.	-Ratas Wistar machos -Dieta rica en sacarosa (% calorías): carbohidratos: sacarosa 57,4 + semilla de chíá 2,6; grasa 23%: aceite de maíz 0.2 + semilla de chíá 22.5, proteínas 17: 9,25 caseína + 7,75 semilla de chia, vs dieta rica en sacarosa (% calorías): sacarosa 60, aceite de maíz 23 y caseína 17. -Tiempo de ingesta: 3 semanas	N/ TG, AGNE y Colesterol total plasma N/ Remoción plasmática y secreción hepática deTG N contenido hepático de TG N Glucemia , insulinemia y GIR, N enzimas lipogénicas hepáticas (ACC, FAS, G-6PDH) y masa proteica SREBP1 maduro N actividad CPT-1, ↑ actividad FAO, N masa proteica PPARα	43 , 44
Administración de otras fuentes de ALA (4-6 semanas)			
Kim, H.K.; Choi, H., 2004; Kim, H.K.; Choi, H., 2001.	-Ratas Sprague-Dawley machos -Dieta control con 10%(p/p) de grasa (aceite de perrilla rico en ALA) vs aceite de maíz -Tiempo de ingesta 4 semanas	↓ TG y colesterol total plasma y en hígado ↑ contenido de ALA y EPA y DHA en fosfolípidos de microsomas hepáticos ↓ enzimas lipogénicas hepáticas (FAS; G-6-PDH, ME) y ↓ FASmRNA ↓ Actividad PK y GK	21,22
Garg, M.L., y col., 1988.	-Ratas Sprague -Dawley -Dieta con 20% (p/p) grasa, fuente de ALA aceite de lino vs aceite de girasol -Tiempo de ingesta 4 semanas	Perfil de ácidos grasos en plasma ,hígado y tejido adiposo: ↑ ALA, DPA y DHA	55
Jeffery, N.M., y col., 1997.	-Ratas Lewis al destete -Dietas conteniendo diferentes relaciones LA/nALA (100,20,10,5 y1); grasa total17,8% -Tiempo de ingesta 6 semanas	↓ lípidos circulantes a medida que decrece n6/n3	45

↑: Incrementa; ↓: Decrece; N: normaliza

2.2 Efecto de “mejoramiento/normalización” de la dislipidemia y la resistencia insulínica inducida por administración de chía dietaria

2.2.1. Efecto de la administración crónica (hasta 6 meses) de una dieta rica en sacarina a ratas jóvenes adultas.

La mayor parte de los estudios experimentales que examinaron la relación entre dieta, dislipidemia y RI se focalizaron en la prevención del desarrollo de estas alteraciones metabólicas, mientras que son escasas las investigaciones sobre la efectividad de los nutrientes dietarios en revertir las anormalidades endócrino-metabólicas ya establecidas. En el presente ítem analizaremos el efecto de la administración de la semilla de chía como fuente de grasa dietaria en presencia de dislipidemia, RI, adiposidad visceral y lipotoxicidad estable, inducida por una ingesta prolongada de DRS (30 semanas) en ratas normales. Con este modelo nutricional, hemos demostrado previamente (57) que las alteraciones metabólicas-hormonales mencionadas en el ítem 2.1.1. continúan deteriorándose a lo largo del tiempo de administración de la dieta.

2.2.2 Principales características del modelo de ratas alimentadas crónicamente con DRS. Los diferentes estudios llevados a cabo en nuestro laboratorio (35,41,58-63) demuestran que en presencia de dislipidemia, los niveles plasmáticos de glucosa e insulina evolucionan desde normoglucemia e hiperinsulinemia luego de una corta ingesta de sacarosa (3-5 semanas) a una moderada hiperglucemia y normoinsulinemia luego de un largo período de ingesta (15 semanas). Más aún, a partir de este momento, si la dieta se continúa hasta las 38-40 semanas, se observa una permanente hipertrigliceridemia asociada a altos

niveles plasmáticos de AGNE y colesterol, hiperglucemia moderada y un mayor deterioro de la RI periférica global sin cambios en los niveles basales de insulina. Esto se acompaña de un significativo incremento de los marcadores de peroxidación lipídica y de citoquinas pro inflamatorias: $TNF\alpha$ e IL-6 y alterados niveles de leptina y adiponectina circulantes. En este estadio, las ratas alimentadas con DRS presentan un ligero sobrepeso, aumento significativo de la adiposidad visceral (60-62) y del estrés oxidativo del tejido adiposo (menor actividad de las enzimas antioxidantes, incremento de la actividad xantino oxidasa y contenido de especies reactivas del oxígeno –ROS–) (64). Se observa además lipotoxicidad en tejidos periféricos tales como los músculos esquelético y cardíaco. Al respecto, en ambos tejidos, D’Alessandro y col. (65-68) demostraron un incremento significativo en el contenido de lípidos [Tg, diacilglicerol (DAG) y ácidos grasos de cadena larga unidos la CoA (LCACoA)] y de la masa proteica de la proteínas quinasas C en la fracción de membrana (nPKC ϵ y nPKC θ en el músculo cardíaco y esquelético respectivamente). La ingesta crónica de DRS induce en ambos tejidos una significativa alteración de las vías metabólicas de la glucosa condicionada a una menor fosforilación y oxidación de este metabolito. Además la disminuida translocación a la membrana del transportador de glucosa Glut4 bajo el estímulo de la insulina y de los niveles de la masa proteica del sustrato receptor de insulina (IRS-1) favorece la bifurcación de la utilización del combustible energético (ácidos grasos en desmedro de la glucosa) y la resistencia insulínica periférica global observada en ese modelo experimental. El páncreas endócrino mues-

tra un significativo incremento en el número de islotes y en el área de las células β , así como cambios en el perfil de distribución de las células en el islote, sin un incremento en el contenido de insulina inmunoreactiva (63). Más aún, en el patrón bifásico de secreción de insulina estimulada por la glucosa (islotes perfundidos) se constata un progresivo deterioro durante el periodo de ingesta, observándose la pérdida del primer pico con un incremento en la segunda fase de secreción de la hormona al cabo de las 30-40 semanas de dieta (60). Estos cambios metabólicos temporales parecen ser el reflejo del inicio de la diabetes mellitus tipo 2 en humanos, dado que numerosos pacientes presentan niveles elevados

de Tg y AGNE circulantes, alterada sensibilidad periférica a la insulina y una pérdida del primer pico de secreción de la hormona en respuesta al estímulo de la glucosa.

De lo expuesto, las ratas alimentadas con dieta rica en sacarosa por un periodo largo de tiempo, representan un excelente modelo experimental nutricional que se asemeja en aspectos bioquímicos metabólicos al SM del humano. El mismo posibilita analizar y desglosar los posibles efectos beneficiosos de los ácidos grasos de la familia n-3PUFAs de origen vegetal sobre las anomalías metabólicas antes descritas.

Un resumen de estas alteraciones se observan en la **Figura 2 y Tabla 5**.

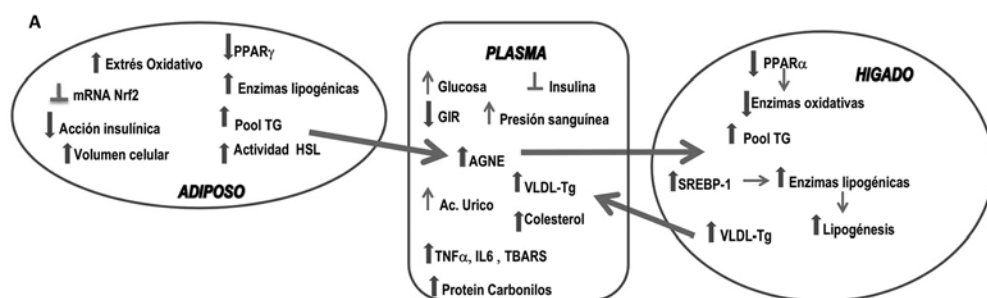


Figura 2. Efectos de la ingesta crónica de una dieta rica en sacarosa (DRS) sobre el metabolismo de lípidos y glucosa en ratas dislipémicas insulino resistentes.

La ingesta crónica (hasta 40 semanas) de una dieta con alto contenido en sacarosa induce resistencia insulínica periférica global. La disfunción del tejido adiposo es el resultado de una mayor síntesis de lípidos, una acelerada lipólisis acompañada de hipertrofia celular e incremento del estrés oxidativo. Esto conlleva a una mayor disponibilidad de AGNE circulantes que se exponen a los tejidos no adiposos (lipotoxicidad). En el hígado, el mayor flujo de ácidos grasos induce un incremento del pool de triglicéridos hepáticos. La esterificación de los ácidos grasos se ve favorecida respecto a las vías de la oxidación de los mismos contribuyendo al incremento de VLDL-Tg.

Tabla 5. Efectos principales de la administración dietaria de semilla de chía en animales dislipémicos insulino resistentes alimentados con DRS sobre el metabolismo lipídico e hidrocarbonado en musculo esquelético y cardíaco.

	DRS ¹	DRS + chía ²
Músculo Esquelético		
LCACoA	↑	N
DAG	↑	N
TG	↑	N
nPKCθ membrana	↑	N
Translocación Glut4	↓	N
IRS-1	↓	N
Fosforilación de la glucosa	↓	N
Oxidación de la glucosa	↓	N
GSa (clamp euglucémica hiperinsulinémica)	↓	N
Músculo Cardíaco		
LCACoA	↑	N
DAG	↑	N
TG	↑	N
nPKCε	↑	N
Translocación Glut4	↓	N
IRS-1	↓	N
Fosforilación de la glucosa	↓	N
Oxidación de la glucosa	↓	N
PPARα	↑	

¹ DRS: ratas que recibieron esta dieta durante 6 meses

² DRS+chía: ratas que recibieron la DRS durante 3 meses y DRS+chía hasta completar los 6 meses de experimentación (Ver composición de las dietas en Tabla 1)

Los valores se comparan con los de los controles del mismo sexo y edad alimentados durante todo el período con dieta control (DC).

N: normal; ligeramente incrementado; ↑ incrementado; ↓ disminuido.

2.2.3. Efectos de la administración de chía dietaria sobre la dislipidemia y el metabolismo lipídico en el tejido hepático: En su conjunto, los resultados obtenidos a nivel plasmático y hepático se asemejan a los descritos en el ítem B1.1.1.1. La sustitución del aceite de maíz en la DRS por la semilla de chía en ratas dislipémicas-insulino resistentes revierte la dislipemia (los contenidos plasmáticos de Tg, AGNE y colesterol retornan a los valores normales). La combinación de una nor-

mal secreción hepática y remoción plasmática de Tg parecen ser las causas principales de estos resultados (43,44). A nivel hepático la semilla de chía dietaria induce cambios opuestos en las actividades de las enzimas claves de la lipogénesis “*de novo*” y de la oxidación de ácidos grasos, favoreciendo esta última. Esto se acompaña de cambios correlativos en los niveles de las masas proteicas del SREBP-1 maduro y del PPARα, mecanismos que conducen a la reducción de la síntesis

sis de Tg y secreción de VLDL-Tg, mejorando la esteatosis hepática y la dislipidemia (44). En este contexto Poudyal y col. (69) demostraron una menor esteatosis hepática y reducida fibrosis e inflamación en el hígado de ratas alimentadas con dietas altas en grasa y carbohidratos y suplementada con 5% de chía durante 8 semanas.

2.2.4. Efectos de la administración de chía dietaria sobre el músculo esquelético. Estudios en humanos y en animales de experimentación han observado que la RI en el músculo esquelético se correlaciona positivamente con el contenido de Tg y de LCACoA. La presencia de semilla de chía en ratas dislipémicas-insulino resistente normaliza la RI periférica global (clamp euglucémica-hiperinsulinémica) (44,70-73) e induce cambios en el flujo metabólico que se refleja en este tejido por una normalización del contenido de lípidos intracelulares y de la masa proteica de la nPKC θ en la fracción de membrana (70). En el músculo los ácidos grasos así como sus derivados lipídicos (LCACoA y DAG) interfieren con las señales de la insulina y el transporte de la glucosa (60,74). En este aspecto, el menor contenido lipídico en músculo gastromemio en presencia de la chía dietaria, podría ser una de las causas que conducen a normalizar el alterado reclutamiento a nivel de la membrana celular de los transportadores de glucosa Glut4 bajo el estímulo de la insulina. El contenido de glucosa-6-fosfato, glucógeno y actividad de la enzima glucógeno sintasa también alcanzan niveles normales bajo las mismas condiciones experimentales. Más aún, en presencia de la chía dietaria, se observa una normalización de la fosforilación y oxidación de la glucosa a nivel muscular (normal actividad hexoquinasa y complejo piruvato deshidrogenasa) (70). En

su conjunto estos resultados sugieren que los efectos observados a nivel del músculo esquelético pueden estar relacionados a la menor disponibilidad de Tg y AGNE en el plasma, que a su turno decrecen la lipotoxicidad y normalizan la homeostasis de la glucosa. Por otra parte, no debemos descartar la posibilidad de un cambio en la composición de los ácidos grasos de los fosfolípidos de la membrana del músculo esquelético tanto en la cantidad absoluta o relativa del LA y el ALA. Estos cambios modificarían la fluidez de la membrana o la función señalizadora del DAG pudiendo influir en la acción biológica de la insulina (75,76). Al respecto estudios de Poudyal y col. (77,78), en ratas alimentadas con dietas con alto contenido de grasa y sacarosa y suplementada con aceite de chía o con semilla de chía, mostraron que el perfil de los ácidos grasos del músculo esquelético presentaba un significativo incremento de los n-3 PUFAs (C18:3n-3, C22:3 n-3; C22:6n-3) y de la relación n-3/n-6. Como observamos en la (Tabla 3), trabajos previos de nuestro grupo (43) demostraron un incremento de ALA, EPA (C22:5n-3), DHA y de la relación n3/n6 en el plasma de las ratas alimentadas con DRS en los cuales la semilla de chía reemplaza al aceite de maíz como fuente de grasa dietaria.

2.2.5. Efectos de la semilla de chía dietaria sobre el músculo cardíaco: La administración crónica de DRS a ratas normales induce cambios en la utilización del combustible energético en el músculo cardíaco que indican una mayor captación y utilización de ácidos grasos con acúmulo de lípidos intracelulares en desmedro de la utilización de la glucosa (Item 2.2.1) (66,72,73). La RI del músculo cardíaco está fuertemente ligada al acumulo de los lípidos intramusculares (Tg, DAG, acil-CoA, cerami-

das) que pueden interferir con las señales intracelulares de la insulina. En ratas dislipémicas-insulino resistentes inducidas por una DRS la presencia de la semilla de chía como fuente de grasa dietaria induce una normal translocación del transportador de glucosa Glut4 a la membrana plasmática. Esto podría estar estrechamente relacionado a la normalización del transportador de ácidos grasos FAT/CD36 y al del contenido de lípidos del músculo cardíaco (72,73,79). El decrecimiento de los lípidos intracelulares en corazones de ratas alimentadas con DRS, contribuye a revertir la alterada fosforilación y oxidación de la glucosa (73). La presencia de la semilla de chia en la dieta incrementa la masa proteica del sustrato receptor de la insulina (IRS-1). Los mecanismos subyacentes por los cuales ALA u otros componentes de la semilla de chía pueden mejorar la acción insulínica en el musculo cardíaco no están aún bien dilucidados. Al respecto, estudios de Gray y col. (80) constataron en el corazón diabético que la normalización de los lípidos intracelulares puede estimular la acción insulínica vía normalización de serina/treonina quinasa y fosforilación del IRS-1 contribuyendo a una óptima utilización del combustible energético por este músculo.

Se ha observado en humanos y en animales de experimentación que la hipertensión se asocia al incremento del contenido de colágeno en el ventrículo izquierdo (81). La administración de chía dietaria en este modelo experimental normaliza la presión arterial, los depósitos de colágeno y los niveles de hidroxiprolina (73). En este contexto, Poudyal y col. (77,78) mostraron en ratas alimentadas con alto contenido de fructosa y grasa que la administración de semilla de chía o de aceite de chía logra normalizar la hiperten-

sión, la contractibilidad, el volumen, la rigidez y al mismo tiempo reducir marcadamente la inflamación y los depósitos de colágeno. Los mecanismos exactos de estos hallazgos no están aún bien dilucidados. Ogawa y col. (82) demostraron en ratas espontáneamente hipertensas (SRH) una disminución de la presión arterial por la administración de ALA sugiriendo que la causa de la misma sería una reducción de la actividad y de la expresión génica de la enzima convertidora de angiotensina en la aorta. Más aún el ALA protege contra la injuria cardiaca y el remodelamiento inducido por estimulación beta adrenérgica (83). Por otra parte de acuerdo a los resultados de Yan y col. (84), la quercitina (componente de la chía) podría estar involucrada en los mecanismos de reducción de la inflamación y del estrés oxidativo.

Además, como observamos en la **Tabla 3**, la presencia de chía dietaria indujo un cambio en la relación ácidos grasos poliinsaturados/saturados del plasma que a su turno pueden influir en la composición de los fosfolípidos del musculo cardiaco, condicionando a una mayor fluidez de la membrana asociado con un significativo incremento en la captación de glucosa inducida por la insulina y mayor sensibilidad insulínica (76). El cambio en el perfil de los ácidos grasos de los fosfolípidos de membrana en el corazón podría activar al PPAR α (85-87) y a su turno inducir, entre otros, cambios en la expresión de la UCP2 (88) -proteína que juega un rol importante en el flujo mitocondrial de ácidos grasos- y modular a sistemas redox induciendo un efecto cito-protector (89). En este contexto no observamos cambios en la masa proteica de PPAR α y UCP2 bajo la administración de la chía dietaria.

2.2.6. Efectos de la semilla de chia dietaria sobre el tejido adiposo. La ingesta crónica de una DRS se asocia a adiposidad visceral y moderado incremento de peso corporal (41,62). Cuando la semilla de chía reemplaza al aceite de maíz como fuente grasa dietaria en las ratas dislipémicas-insulino resistentes es capaz de revertir los cambios metabólicos, morfológicos y moleculares previamente existentes en el tejido adiposo (70). En este sentido la chía reduce marcadamente la masa del tejido adiposo, la hipertrofia de las células grasas, mejorando el tamaño y el histograma de distribución de las mismas posiblemente como consecuencia de mecanismos que incluyen la unión de los lípidos n-3 PUFA (ALA o derivados acil-CoA de cadena larga) al PPAR γ y su activación en el tejido adiposo (71). Esto conduce a normalizar/mejorar las incrementadas actividades de las enzimas involucradas en la síntesis “*de novo*” de ácidos grasos del tejido adiposo en las ratas alimentadas con DRS (70). Tanto la lipólisis basal como la lipólisis estimulada por acción del isoproterenol retornan a los valores normales, al mismo tiempo que se corrige el efecto inhibitorio de la DRS sobre la acción antilipolítica de la insulina en las células grasa.

La adiposidad visceral y el incremento de los niveles de AGNE circulantes asociado a la moderada hiperglucemia observada en los animales alimentados con DRS generan ROS, que a su turno incrementan el estrés oxidativo afectando las señales de insulina y la disponibilidad del óxido nítrico, contribuyendo a la RI (71,90). En este contexto, la presencia de la semilla de chía en la dieta restaura en el tejido adiposo epididimal las actividades de las enzimas involucradas en el sistema antioxidante catalasa (CAT), superóxido dismutasa (SOD), glu-

tation peroxidasa (GPx), mientras que la glutatión reductasa (GR) mejora significativamente. Más aún, se observa un incremento en la expresión génica de la GPx así como, tanto la expresión génica de la SOD y el estado redox del glutatión retornan a los valores normales. Por otra parte, la disminución del peso del tejido adiposo en presencia de chía dietaria se acompaña de una reducción de la actividad de la enzima xantino oxidasa (XO) y normalización de los niveles de ácido úrico (71). Si bien la XO no es la única enzima involucrada en la generación de ROS en el tejido adiposo, trabajos recientes con ratones ob/ob alimentados con dietas ricas en grasa y sacarosa observaron un incremento de XO y XOR (xantino óxido reductasa) que se acompaña de un aumento en la secreción de ácido úrico por el tejido adiposo (91). La regulación del estado redox de la célula adiposa y la normalización de los ROS jugarían un rol clave en la regulación de la homeostasis energética dentro del organismo cuando la chía es administrada en animales dislipémico-insulino resistentes. Es interesante destacar, que estos hallazgos se acompañan de un significativo incremento en la expresión del mRNA Nrf2 -un regulador mayor del balance redox- asociado a una mayor expresión génica y actividad enzimática de GPx, una de sus enzimas antioxidantes blanco (71, 92).

Recientemente Ferreira y col. (71) demostraron que la chía dietaria es capaz de normalizar los elevados niveles de citoquinas proinflamatorias TNF- α e IL-6 circulantes y los disminuidos niveles de masa proteica de PPAR γ en el tejido adiposo de los animales alimentados con DRS. Los niveles de IL-6 se relacionan positivamente con la masa del tejido adiposo, los niveles plasmáticos de AGNE y RI (93). Además los

niveles de peroxidación lipídica (TBARS) y de los grupos carbonilos decrecieron significativamente en presencia de la chía dietaria (71). El conjunto de los cambios descritos sugieren un importante mejoramiento de la disfunción del tejido adiposo inducida por administración crónica de DRS.

Otros mecanismos podrían estar implicados en el beneficioso efecto de la chía sobre la función del tejido adiposo en este modelo de dislipemia, RI y adiposidad visceral. La quercetina es un compuesto fenólico de actividad antioxidante, que tiene efectos protectores contra la inflamación debido a su capa-

cidad de activar a las quinasas activadoras de mitogeno (MAPKs) JNK y p38 y prevenir así la regulación negativa del PPAR γ (94). Más aun no debemos descartar la posibilidad de la incorporación de ALA o derivados de cadena larga en los ácidos grasos de los fosfolípidos de membrana, lo que a su turno cambiaría la fluidez de las mismas favoreciendo la sensibilidad insulínica y mejorando la captación de la glucosa (76). En este contexto hemos demostrado que la semilla de chía dietaria induce un sustancial incremento de ALA en los fosfolípidos de la membrana del tejido adiposo (71) (Tabla 6).

Tabla 6. Perfil de AG (g/100 g AG totales) en tejido adiposo epididimal de ratas alimentadas con dieta control (DC), dieta rica en sacarosa (DRS) o DRS+ semilla de chía (DRS+chia).

Acidos grasos	DC	DRS	DRS+chia
16:0	18,30 \pm 0,80	16,20 \pm 0,90	17,60 \pm 0,70
18:0	4,50 \pm 0,20 ^a	3,20 \pm 0,10 ^b	4,50 \pm 0,10 ^a
Σ AG saturados	22,8 \pm 0,5^a	19,4 \pm 0,50^b	22,1 \pm 0,40^a
16:1 n-9	1,40 \pm 0,10 ^b	2,30 \pm 0,10 ^a	1,20 \pm 0,10 ^b
18:1 n-9	34,30 \pm 1,80 ^b	42,40 \pm 1,50 ^a	21,60 \pm 1,10 ^c
Σ AG Monoinsaturados	35,7 \pm 0,95^b	44,7 \pm 0,80^a	22,80 \pm 0,60^c
18:2 n-6	38,30 \pm 2,00 ^a	34,20 \pm 1,80 ^a	28,20 \pm 1,00 ^b
20:2 n-6	0,80 \pm 0,10	0,40 \pm 0,10	Trazas
20:3 n-6	0,20 \pm 0,02 ^a	0,10 \pm 0,02 ^b	Trazas
20:4 n-6	1,60 \pm 0,10 ^a	0,50 \pm 0,10 ^b	0,20 \pm 0,03 ^c
Σ LCPUFAs n-6	40,8 \pm 1,04^a	35,2 \pm 0,94^b	28,40 \pm 0,96^c
18:3 n-3	0,60 \pm 0,10 ^b	0,50 \pm 0,20 ^b	25,80 \pm 0,90 ^a
20:5 n-3	Trazas	Trazas	Trazas
22:5 n-3	Nd	0,20 \pm 0,01 ^b	0,60 \pm 0,10 ^a
22:6 n-3	Nd	Nd	0,30 \pm 0,03
Σ LCPUFAs n-3	0,60 \pm 0,10^b	0,70 \pm 0,15^b	26,70 \pm 0,80^a
Total n-3/n-6	0,015 \pm 0,002^b	0,020 \pm 0,004^b	0,940 \pm 0,020^a
Total n-3/ saturados	0,026 \pm 0,004^b	0,036 \pm 0,006^b	1,210 \pm 0,020^a
Total n-3/ TotalLCPUFAs	0,014 \pm 0,002^b	0,019 \pm 0,004^b	0,48 \pm 0,02^a

Nd: no detectado. Los valores se expresan como media \pm SEM (n= 6 animales por grupo). Los valores medios en cada fila que no comparten letras superescritas son significativamente diferentes (P<0.05) cuando cada variable se comparó con el test de Newman-Keuls. Las cantidades mínimas de otros ácidos grasos llevan el total al 100%.

Por último, la semilla de chía contiene proteínas, fibras, minerales y antioxidantes, por lo que no se puede atribuir sus efectos solo a la presencia de ALA. Además la adición de la chía a la DRS reduce (13.6 vs 8.9 g/Kg dieta) la cantidad de grasa saturada

en la dieta y esto también podría, en parte, contribuir a estos hallazgos.

En resumen, los principales efectos de la semilla de chía administrada en la dieta de animales donde la dislipemia y la resistencia insulínica están bien establecidas por ingesta crónica de DRS se describen en el **Figura 3**.

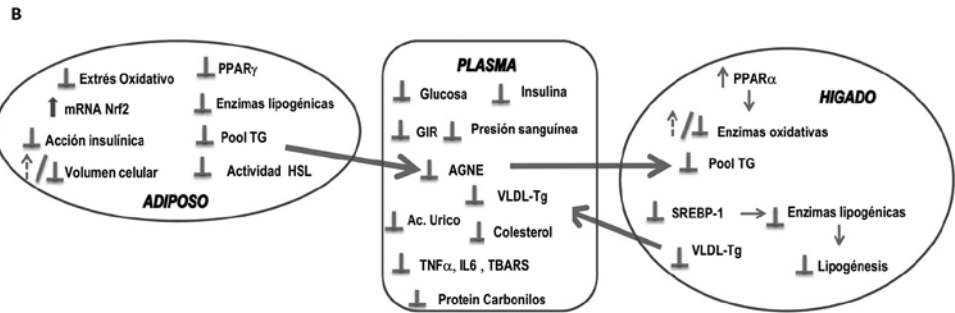


Figura 3. Posibles mecanismos a través de los cuales la semilla de chía mejora o revierte las anormalidades metabólicas inducidas en este modelo experimental.

Los efectos de la administración de la semilla de chía incluyen la regulación positiva de la expresión de los genes que codifican enzimas de la vía oxidativa de los ácidos grasos (a través del PPARs), al mismo tiempo que regulan negativamente aquellas involucradas en la síntesis de lípidos (a través del SREBP-1c). Ambos mecanismos contribuyen, en este modelo, a reducir la lipogénesis hepática, el pool de triglicéridos y la secreción de VLDL-Tg, normalizando la dislipidemia. En el tejido adiposo, la normalización de la expresión del receptor nuclear PPARγ -involucrado en la adipogénesis- conduce a un remodelamiento de los adipocitos, disminuyendo la hipertrofia celular e incrementando su sensibilidad a la acción de la insulina. La semilla de chia que posee además de ALA otros componentes con actividad antioxidante fue capaz de normalizar el estrés oxidativo, la resistencia insulínica y la hipertensión.

2.3. Dieta rica en sacarosa durante la preñez y lactancia

La predisposición a desarrollar las alteraciones metabólicas incluidas en el SM puede generarse en el útero como parte de una perspectiva más amplia de la vida (95). Diferentes insultos, incluyendo una deficiente nutrición así como un exceso de energía (incremento en el contenido de grasa y/o azúcares y/o sal) durante los primeros estadios de la vida (la preñez y/o

lactancia) se asocian con el desarrollo de una mayor adiposidad, dislipidemia, hipertensión y RI en la etapa de vida adulta de la descendencia (96-98). Samuelson y col. (99) demostraron en ratas que la alimentación materna con una dieta rica en sacarosa durante la preñez y lactancia conduce a una alterada homeostasis de la glucosa en la descendencia hembra aun cuando desde el destete estos animales se alimentaban con dieta control. Por otra parte, D’Alessandro

y col. (100) demostraron -a los 100 días de vida en la cría macho de madres alimentadas con DRS durante la preñez y la lactancia- entre otros cambios metabólicos, dislipidemia y alterada tolerancia a la glucosa y a la insulina. Más aún, cuando el tiempo de vida de la descendencia se prolonga hasta los 150 días, estos cambios se acentúan y se acompañan de un incremento en el peso de los tejidos adiposos independientemente de la dieta a que estén expuestas estas crías luego del destete (101).

2.3.1. Efectos de la semilla de chia dietaria luego del destete

Si bien las alteraciones inducidas durante la preñez y/o lactancia son considerados como cambios irreversibles, algunos estudios han demostrado que la reducción a la exposición hostil en el periodo postnatal, puede ser una oportunidad para atenuar los efectos intrauterinos adversos bajo la teoría de los dos impactos (two-hit hypothesis) (102,103). En este contexto cuando se utiliza la semilla de chía como fuente de grasa dietaria en la DRS a partir del destete en las crías machos de madres alimentadas con DRS durante la preñez y la lactancia, se previene el desarrollo de la hipertensión, hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia mejorando los niveles de AGNE circulantes (104). El efecto de la semilla de chía sobre la presión también ocurre en el modelo de dislipemia y RI inducido en ratas jóvenes adultas (71,72) (Ítem 2.2.5), sugiriendo que se asociaría a un incremento en los DPA y DHA en los fosfolípidos del musculo cardiaco. Además del posible efecto de la quercetina -presente en la chía- sobre la presión sanguínea (105), se ha mostrado que una fracción de la proteína de la semilla de chía tiene capacidad para actuar como antioxidante y puede ser considerada

como hipotensivo (106). Por otra parte, La relación AL/ALA dietaria juega un papel muy importante en los niveles de lípidos circulantes. El máximo efecto hipotrigliceridémico fue visto con una relación de 0,33 (117,108) y en nuestro estudio esta relación es de 0,42. La prevención en el desarrollo de la hipertrigliceridemia cuando la semilla de chía se administra desde el destete parece ser el resultado directo de cambios en la secreción hepática de VLDL-Tg y remoción plasmática de Tg (104). El ensamblaje y secreción de las VLDL es un proceso dependiente del sustrato y está altamente regulado por la disponibilidad de Tg hepáticos (109), reflejando un balance entre la disponibilidad de AGNE circulantes, captación, síntesis y oxidación de ácidos grasos en el hígado.

Un importante acumulo de n-3 PUFAs (ALA, DHA y EPA) se observa en la composición de los ácidos grasos del homogenato hepático cuando la chía está presente en la dieta desde el comienzo del destete (**Tabla 7**). Estos resultados concuerdan con los observados por Rincon-Cervera y col. (110), lo que sugiere una conversión endógena de ALA en n-3 LCPUFA y una reducción en el contenido total de n-6 PUFA. Es pertinente recordar la importante competición entre ALA y LA por el mismo sistema de las enzimas desaturasas y elongasas. Tu y col. (111) demostraron que la síntesis de los n-3 PUFA a partir del precursor ALA está más regulado por los niveles de sustrato que por la expresión génica de las enzimas de síntesis. En este contexto, la presencia de chía desde el destete mejora a nivel hepático los índices de elongasas y desaturasas (estimados por la relación entre el contenido los ácidos grasos 18:0/16:0 y 18:1 n-9/ 18:0 respectivamente) así como su relación con el contenido hepático de Tg (104). Estos

Tabla 7. Perfil de AG (g/100 g AG totales) en homogeneizado de hígado de ratas alimentadas con dieta control (DC), dieta rica en sacarosa (DRS) o DRS+ semilla de chíá (DRS+chia)¹.

Acidos grasos	DC	DRS	DRS+chia
14:0	0,33 ± 0,04 ^c	1,10 ± 0,30 ^a	0,71 ± 0,13 ^b
16:0	17,93 ± 0,39 ^b	26,74 ± 3,09 ^a	21,95 ± 0,81 ^a
17:0	0,74 ± 0,02	Trazas	Trazas
18:0	17,14 ± 0,61 ^a	11,57 ± 0,88 ^b	15,31 ± 0,67 ^a
24:0	0,79 ± 0,04 ^b	0,29 ± 0,05 ^c	2,47 ± 0,20 ^a
Σ AG saturados	36,93 ± 1,48	39,79 ± 2,44	40,44 ± 1.34
16:1 n-7	0,71 ± 0,17 ^b	4,30 ± 0,88 ^a	3,79 ± 0,37 ^a
18:1 n-9	8,52 ± 0,35 ^c	20,78 ± 0,62 ^a	12,62 ± 0,58 ^b
18:1 n-7	3,21 ± 0,06	3,52 ± 0,13	3,37 ± 0,20
Σ Monoinsaturados	12,44 ± 0,47^c	28,61 ± 0,42^a	19,81 ± 0.97^b
18:2 n-6	20,50 ± 0,41 ^a	15,24 ± 0,73 ^b	13,30 ± 0,48 ^b
18:3 n-6	0,15 ± 0,02 ^c	0,26 ± 0,02 ^b	0,52 ± 0,08 ^a
20:2 n-6	0,92 ± 0,03 ^a	0,40 ± 0,02 ^b	Trazas
20:3 n-6	0,67 ± 0,02 ^a	0,40 ± 0,04 ^c	1,00 ± 0,03 ^a
20:4 n-6	22,81 ± 0,67 ^a	13,53 ± 1,71 ^b	6,58 ± 0,16 ^c
22:4 n-6	0,51 ± 0,02	0,51 ± 0,09	Trazas
Σ LCPUFAs n-6	45,56 ± 0,31^a	30,34 ± 2,58^b	20,89 ± 0.61^c
18:3 n-3	0,62 ± 0,03 ^b	0,33 ± 0,08 ^c	7,21 ± 0,40 ^a
20:5 n-3	0,33 ± 0,02 ^b	Trazas	6,04 ± 0,30 ^a
22:5 n-3	0,23 ± 0,02 ^b	1,12 ± 0,18 ^a	Trazas
22:6 n-3	4,21 ± 0,13 ^a	1,74 ± 0,29 ^b	5,22 ± 0,21 ^a
Σ LCPUFAs n-3	5,40 ± 0,13^b	3,20 ± 0,42^c	18,52 ± 0,78^a
Total n-3/n-6	0,12 ± 0,006^b	0,10 ± 0,005^b	0,87 ± 0,04^a
Total n-3/ saturados	0,15 ± 0,006^b	0,08 ± 0,002^b	0,47 ± 0,02^a
Total n-3/ LCPUFAs	0,11 ± 0,003^b	0,09 ± 0,002^b	0,46 ± 0,02^a

¹- La composición de DC, DRS y DRS+chia se modificó ligeramente respecto a lo descrito en la Tabla 1 según Fortino y col. (104), por tratarse de animales pequeños (a partir del destete).

Los valores se expresan como media ± SEM (n= 6 animales por grupo). Los valores medios en una fila que no comparten letras superescritas son significativamente diferentes (P<0.05) cuando cada variable se comparó con el test de Newman-Keuls.

Las cantidades mínimas de otros ácidos grasos llevan el total al 100%.

resultados están en concordancia con la habilidad de los PUFAs en suprimir la expresión del SREBP1c (112) y de la esteroil-coA desaturasa (SCD) (113) y en activar los genes involucrados en la oxidación de los ácidos grasos (2,114,115). El normal contenido de los Tg hepáticos en las crías donde

la chíá estuvo presente desde el destete, se correlaciona directamente con la normalización de las actividades enzimáticas FAS, ACC, G-6-PDH y ME (síntesis “*de novo*” de ácidos grasos) y CPT-1 (relacionada a la oxidación mitocondrial de ácidos grasos). Si bien en este estudio no analizamos los

factores de transcripción involucrados en la regulación de estas enzimas, Chicco et al (116) mostraron que la sustitución de la fuente grasa dietaria (aceite de maíz por aceite de pescado) desde el destete, fue capaz de normalizar los bajos niveles de la masa proteica del PPAR α , lo que a su turno activa una de sus enzimas blanco, la CPT-1.

La capacidad de los n-3 PUFA's limitando la adiposidad visceral fue observada en diferentes estudios (2,116). La presencia de chía desde el destete mejora la adiposidad visceral y los niveles de AGNE plasmáticos (104). Resultados similares fueron vistos por Marinelli da Silva y col. (117) en animales adultos. Además en ratas obesas, Poudyal y col. (76) demostraron que la chía no reduce el contenido total de grasa pero

Tabla 8. Efectos de la semilla de chia dietaria luego del destete en el modelos de dislipemia e insensibilidad insulínica inducida por DRS durante la preñez, lactancia y post lactancia^{1*}.

	DRS ²	DRS + chia ³
Peso corporal (g)	N	N
Índice de adiposidad visceral (%)	↑	
Plasma		
TG (mM)	↑	N
AGNE (μ M)	↑	
Colesterol total (mM)		N
Glucosa (mM)		N
Secreción de VLDL-Tg (nmol/minx100g rata)	↑	N
Remoción de Tg (K2 %min ⁻¹)	↓	N
Hígado		
Tg (mmol/g tej. húmedo)	↑	N
Lipogenesis de Novo: Enzimas claves		
Acetil-CoA carboxilasa (mU(mg proteína)	↑	N
Sintasa de AG (mU(mg proteína)	↑	N
Glucosa-6-P deshidrogenasa (mU(mg proteína)	↑	N
Enzima málica (mU(mg proteína)	↑	N
Oxidación de ácidos grasos		
Carnitina Palmitoil Transferasa 1 (mU(mg proteína)	↓	N
Masa proteica PPAR α		N
Ácidos grasos hepáticos		
n-3/n-6 totales		

¹ Los valores se comparan con los de los controles del mismo sexo y edad alimentados durante todo el período con dieta standard de laboratorio. * Fortino A. y col. (104)

² Crías machos expuestas a la DRS desde la concepción y durante la lactancia (madres alimentadas con DRS) y luego del destete hasta los 150 días de vida.

³ Crías machos expuestas a la DRS desde la concepción y durante la lactancia (madres alimentadas con DRS) que al destete cambiaron la fuente de grasa dietaria: aceite de maíz por semilla de chía hasta alcanzar los 150 días de vida. La composición de la DRS y DRS+chía se describe en la Tabla 1.

N: normal; ligeramente incrementado; ligeramente disminuido; ↑ incrementado; ↓ disminuido.

mejora la adiposidad visceral induciendo una redistribución de lípidos.

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 contribuiría a mejorar la RI y la homeostasis de la glucosa. Futuros estudios son necesarios para analizar este aspecto.

En conclusión la predisposición a desarrollar desordenes incluidos en el SM comienza como parte de una perspectiva más amplia de la vida. En este contexto la administración de la chía dietaria desde el destete podría ser capaz de mejorar y/o prevenir el alterado metabolismo de los lípidos y su relación con la glucemia en la vida adulta aún en presencia de adiposidad. Un resumen de los hallazgos es descrito en la **Tabla 8**.

3- Efecto de la administración de la semilla de chia (*Salvia hispanica* L) sobre dislipidemia, insulino resistencia e alterada tolerancia a la glucosa en humanos.

A pesar del uso ancestral de la semilla de chía y que en los últimos años varios estudios han analizado el efecto de su consumo en diversos modelos experimentales, pocos son los estudios llevados a cabo a nivel humano. Los principales esfuerzos se focalizaron en evaluar si el consumo humano de chía puede reducir los factores de riesgo cardiovascular, la obesidad y la glucemia en pacientes diabéticos.

Al respecto, los primeros estudios de Vuksan y col. (118) demostraron que el consumo de 37g/día de *Salvia Hispanica* L. (Salba) por 12 semanas, mejoraba los riesgos cardiovasculares reduciendo la presión sanguínea, la inflamación y los marcadores de coagulación en sujetos diabéticos bien controlados. Estudios posteriores muestra-

ban una reducción de la glucemia postprandial dependiente de la dosis de chía administrada en pruebas de sobrecarga de comida en individuos sanos, lo que podría ser la causa de los primeros hallazgos descritos en los pacientes diabéticos (119). Posteriormente el mismo grupo analizó la posibilidad que este efecto beneficioso de la semilla de chía pudiera mejorarse incorporando la semilla previamente molida a los alimentos. Los resultados demostraron que tanto la semilla entera como molida eran igualmente efectivas (120). Por otra parte, al comparar el efecto de la semilla de chía respecto de la semilla de lino (con propiedades semejantes, incluyendo el alto contenido de fibra) la Salba-chía por tener en su composición una fibra mas viscosa facilita la conversión de la glucosa en un carbohidrato de liberación más lenta(121).

En un trabajo reciente se analizó el efecto del consumo de Salba-chía sobre el peso corporal, la obesidad visceral y los factores de riesgo asociados a la obesidad en pacientes adultos diabéticos tipo 2 con sobrepeso u obesidad. Se administró 30 g/1000 kcal/día de Salba-chía asociado a una dieta hipocalórica durante 6 meses y se los comparó con aquellos sometidos solo a dieta hipocalórica. La suplementación de chía en la dieta indujo una mayor pérdida de peso, una reducción de la circunferencia de la cintura y de la proteína C reactiva asociado a un incremento en los niveles de adiponectina. En su conjunto estos resultados sugieren el rol beneficioso de las semillas de chía en el descenso de peso corporal y el mejoramiento de los factores de riesgo relacionados a la obesidad al mismo tiempo que mantiene un buen control glucémico. Estos autores sugieren suplementar con la administración de semilla de chía

dietaria a la terapia convencional para la obesidad en los pacientes diabéticos (122)

Otros autores, utilizando mediciones tradicionales o metabolómicas, en mujeres con sobrepeso, observaron que la ingestión 25 gr de semilla de chía entera durante 10 semanas incrementa el contenido de ALA y EPA en plasma sin modificar los factores de riesgo cardiovasculares o la inflamación (123,124). Recientemente, en una revisión sistematizada (125) se recopilaron diferentes trabajos sobre el efecto del consumo de la semilla de chía, en forma molida o entera, sobre en la prevención/control de los factores de riesgo cardiovascular en humanos. Las evidencias sobre la relación entre el consumo de semillas de chía y los factores de riesgo cardiovascular en el hombre son, de acuerdo a este estudio, aún insuficientes y con limitaciones que sugieren mayores investigaciones. Tavares Toscano y col. (126) evaluaron el efecto de la suplementación con harina de chía sobre la composición corporal, perfil lipídico y glucémico en individuos con sobrepeso y obesidad, en (hombres y mujeres) que consumieron durante 12 semanas 35 g de chía. Los resultados mostraron una reducción del peso corporal y de la circunferencia de la cintura de manera significativa, pero clínicamente discreto. La ingesta de chía promueve un perfil lipídico más adecuado, dependiendo estos efectos de los valores iniciales de los grupos estudiados.

Conclusión

Finalmente es conveniente mencionar que es necesario ser muy cuidadoso en extrapolar las investigaciones y resultados obtenidos en modelos experimentales animales al humano, especialmente considerando que los estudios disponibles en la literatura rea-

lizados al presente en humanos son escasos, sumado a las diferentes cantidades de semilla y/o aceite de chía administrada a nivel experimental o humano. Teniendo en cuenta estas consideraciones es también importante destacar que los hallazgos presentados sugieren que la semilla de chía incorporada a la dieta podría tener efectos beneficiosos como terapia complementaria para el tratamiento de algunos aspectos del Síndrome Metabólico.

Agradecimientos

Debemos agradecer a los numerosos pasantes, tesistas, doctorandos e investigadores que han trabajado y aportado su esfuerzo para la concreción de los resultados alcanzados. Un agradecimiento especial a los Profesores Dr. Raúl Rubén Gutman y Dr. Juan Carlos Basabe por la enorme, sincera y desinteresada contribución que realizaron en nuestra línea de trabajo a lo largo de los años.

Estas investigaciones fueron financiadas por subsidios de: Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnico (CONICET), Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica (ANPCyT), Universidad Nacional del Litoral (CAI+D), Fundación Roemmers, Sociedad Argentina de Diabetes (SAD), AECl Instituto de Cooperación Iberoamericana, Universidad de San Pablo-CEU, Madrid, España; ECOS-SUD, INSERM, Hopital Dieu, Paris, Francia.

Referencias bibliográficas

1. Scorletti, E.; Byrne, C.D., 2013. Omega-3 fatty acids, hepatic lipid metabolism and nonalcoholic fatty liver diseases. *Annu. Rev. Nutr.* **33**, 231-248.
2. Lombardo. Y.B.; Chicco, A., 2006. Effects of dietary polyunsaturated n-3 fatty acids on dys-

lipidemia and insulin resistance in rodents and humans. A Review. *J. Nutr. Biochem.* **17**, 1-13.

3. Wang, C.; Harris, W.S.; Chung, M.; Lichtenstein, A.H.; Balk, E.M.; Kupelnick, B.; Jordan, H.S.; Lau, J., 2006. N-3 Fatty acids from fish or fish-oil supplements, but not alpha-linolenic acid, benefit cardiovascular disease outcomes in primary- and secondary-prevention studies: a systematic review. *Am. J. Clin. Nutr.* **84**, 5-17.

4. Sun, Q.; Ma, J.; Campos, H.; Campos, H.; Rexrode, K. M.; Albert, C. M.; Mozaffarian, D.; Huet, F.B., 2008. Blood concentrations of individual long-chain n-3 fatty acids and risk of nonfatal myocardial infarction. *Am. J. Clin. Nutr.* **88**, 216-223.

5. Balk, E.M.; Lichtenstein, A.H.; Chung, M.; Kupelnick, B.; Chew, P.; Lau, J., 2006. Effects of omega-3 fatty acids on serum markers of cardiovascular disease risk: a systematic review. *Atherosclerosis* **189**, 19-30.

6. Lichtenstein, A.H.; Appel, L.J.; Brands, M.; Carnethon, S.; Franch, H. A.; Franklin, B.; Kris-Etherton, P.; Harris, W.S.; Howard, B.; Karanja, N.; Lefevre, M.; Rudel, L.; Sacks, F.; Van Horn, L.; Winston, M.; Wylie-Rosset, J., 2006. Diet and lifestyle recommendations revision 2006: a scientific statement from the American Heart Association Nutrition Committee. *Circulation* **114**, 82-96.

7. Prasad, K., 2009. Flaxseed and cardiovascular health. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **54**, 369-377.

8. Whelan, J.; Rust, C., 2006. Innovative dietary sources of n-3 fatty acids. *Annu. Rev. Nutr.* **26**, 75-103.

9. Stark, A.H.; Crawford, M.A.; Reifen, R., 2008. Update on alpha linolenic acid. *Nutr. Rev.* **66**, 326-332.

10. Burdge, G.C., 2006. Metabolism of alpha-linolenic acid in humans. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* **75**, 161-168.

11. Arterburn, L.M.; Hall, E.B.; Oken, H., 2006. Distribution, interconversion, and dose response of n-3 fatty acids in humans. *Am. J. Clin. Nutr.* **83**, 1467S-1476S.

12. Burdge, G.C.; Wootton, S.A., 2002. Conversion of α -linolenic acid to eicosapentaenoic, docosapentaenoic, and docosahexaenoic acid in young women. *Br. J. Nutr.* **88**, 411-420.

13. Mozaffarian, D., 2005. Does alpha-linolenic acid intake reduce the risk of coronary heart diseases? A review of the evidence. *Altern. Ther.* **11**, 24-30.

14. Brenna, J.T., 2002. Efficiency of conversion of α -linolenic acid to long chain n-3 fatty acids in man. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* **56**, 127-132.

15. Sprecher, H., 2000. Metabolism of highly unsaturated n-3 and n-6 fatty acids. *Biochem. Biophys. Acta* **1486**, 219-231.

16. Poudyal, H.; Panchal, S.K.; Diwan, V.; Brown, L., 2011. Omega-3 fatty acids and metabolic syndrome: effects and emerging mechanism of action. *Prog. Lipid. Res.* **50**, 372-387.

17. Barceló-Coblijn, G.; Murphy, E.L., 2009. 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.* **48**, 355-374.

18. de Lorgeril, M.; Renaud, S.; Mamelle, N.; Salen, P.; Martin, J.L.; Monjaud, I.; Guidollet, J.; Touboul, P.; Delaye, J., 1994. Mediterranean α -linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet* **343**, 1454-1459.

19. Albert, C.M.; Oh, K.; Whang, W.; Manson, J.E.; Chae, C.U.; Stampfer, M.J. 2005. Dietary alpha-linolenic acid intake and risk of sudden cardiac death and coronary heart disease. *Circulation* **112**, 3232-3238.

20. Djousse, L.; Arnett, D.K.; Carr, J.J.; Eckfeldt, J.H.; Hopkins, P.N.; Province, M.A.; Curtis Ellison, R., 2005. Dietary linolenic acid is inversely associated with calcified atherosclerotic plaque in the coronary arteries: the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study. *Circulation* **111**, 2921-2926.

21. Kim, H.K.; Choi, S.; Choi, H., 2004. Suppression of hepatic fatty acid synthase by feeding α -

- linolenic acid rich perilla oil lowers plasma triacylglycerol level in rats. *J. Nutr. Biochem.* **15**, 485-492.
- 22.** Kim, H.K.; Choi, H., 2001. Dietary α -linolenic acid lowers post prandial lipid levels with increase of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid contents in rat hepatic membrane. *Lipids* **36**, 1331-1336.
- 23.** Ghafoorunisa; Ibrahim, A.; Natarajan, S., 2005. Substituting dietary linoleic acid with alpha-linolenic acid improves insulin sensitivity in sucrose fed rats. *Biochim. Biophys. Acta* **1733**, 67-75.
- 24.** Ayerza, R., Coates, W., 2005. Chia: rediscovering a forgotten crop of the Aztecs. University of Arizona Press.
- 25.** Ayerza, R., 1995. Oil content and fatty acid composition of chia (*Salvia hispánica* L.) from five locations in northwestern Argentina. *J. Am. Oil. Chem. Soc.* **72**, 1079-1081.
- 26.** Ayerza, R.; Coates, W., 2011. Protein content, oil content and fatty acid profiles as potential criteria to determine the origin of commercially grown chia (*Salvia hispánica* L.). *Ind. Crops. Prod.* **34**, 1366-1371.
- 27.** Bushway, A.A.; Belya, P.R.; Bushway, R.J., 1981. Chia seed as a Source of Oil, Polysaccharide and Protein. *Journal of Food Science.* **46**, 1349-1356.
- 28.** Reaven, G.M.; Risser, T.R.; Che, Y.D.I.; Reaven, E.P., 1979. Characterization of a model of dietary induced hypertriglyceridemia in young, non-obese rats. *J. Lipid Res.* **20**, 371-378.
- 29.** Reaven, G.M., 1984. Diabetic hypertriglyceridemia in the rat: animal models simulating the clinical syndrome of impaired glucose tolerance, noninsulin-dependent diabetes and insulin-dependent diabetes. In: Shafrir, E.; Renold, A.S., editors. *Lessons from animal diabetes*. London (UK) Libby p. 531-536.
- 30.** Vrana, A.; Kazdova, L.; Dobesova, Z.; Kunes, J.; Kren, V.; Bila, V.; Stolba, P.; Klimes, I., 1993. Triglyceridemia, glucoregulation, and blood pressure in various rat strains. Effects of dietary carbohydrates. In: Klimes I, Howard BV, Storlien LH, Sebkova E, editors: *Dietary lipids and insulin action*. Second International Smolenice Insulin Symposium, vol 683. Ann. N.Y. Acad. Sci. p. 57-68.
- 31.** Pagliassotti, M.J.; Shahrokhi, K.A.; Moscarello, M., 1994. Involvement of liver and skeletal muscle in sucrose-induced insulin resistance: dose-response studies. *Am. J. Physiol.* **266**, R1637-R1644.
- 32.** Pagliassotti, M.J.; Prach, P.A.; Koppenhafer, T.A.; Pan, D.A., 1996. Changes in insulin action, triglycerides, and lipid composition during sucrose feeding in rats. *Am. J. Physiol.* **271**, R1319-R1326.
- 33.** Lombardo, Y.B.; Chicco, A.; Mocchiutti, N.; Rodi, M.A.; Nusimovich, B.; Gutman, R., 1983. Effects of sucrose diet on insulin secretion in vivo and in vitro and on triglycerides storage and mobilisation of the heart of rats. *Horm. Metab. Res.* **15**, 69-76.
- 34.** Chicco, A.; Gutman, R.; Lombardo, Y.B., 1991. Biochemical abnormalities in the heart of rats fed a sucrose-rich diet: is the low activity of the pyruvate dehydrogenase complex a result of increased fatty acid oxidation? *Metabolism* **40**, 15-21.
- 35.** Bernal, C.; Gutman, R.; Lombardo, Y.B., 1995. The duration of feeding on a sucrose-rich diet determines variable in vitro effects of insulin and fructose in rat liver triglyceride metabolism. *J. Nutr. Biochem.* **6**, 422-430.
- 36.** Shafrir, E., 1985. Effect of sucrose and fructose on carbohydrate and lipid metabolism and the resulting consequences. In: Bitner R editor. *Regulation of carbohydrate metabolism*. Boca Raton (Fla) 7 CRC. pp. 95-149.
- 37.** Rizkalla, S.W.; Luo, J.; Guihem, I.; Boillot, J.; Bruzzo, F.; Chevalier, A.; Slama, G., 1992. Comparative effects of 6 weeks fructose, dextrose and starch feeding on fat-cell lipolysis in normal rats: effects of isoproterenol, theophylline and insulin. *Mol. Cell. Biochem.* **109**, 127-132.

38. Storlien, L.H.; Kraegen, E.W.; Jenkins, A.B.; Chisholm, D.J., 1988. Effects of sucrose vs starch diets on in vivo insulin action, thermogenesis, and obesity in rats. *Am. J. Clin. Nutr.* **47**, 420-427.
39. Bezerra, R.M.N.; Ueno, M.; Silva, M.S.; Tavares, D.Q.; Carvahlo, C.R.O.; Saad, M.J.A., 2000. A high fructose diet affects the early steps of insulin action in muscle and liver of rats. *J. Nutr.* **130**, 1531-1535.
40. Luo, J.; Rizkalla, S.W.; Lerer-Metzger, M.; Boillot, J.; Ardeleanu, A.; Bruzzo, G.; Chevalier, A.; Slama, G., 1995. A fructose-rich diet decreases insulin-stimulated glucose incorporation into lipids but not glucose transport in adipocytes of normal and diabetic rats. *J. Nutr.* **125**, 164-171.
41. Soria, A.; D'Alessandro, M.E.; Lombardo, Y.B., 2001. Duration of feeding on a sucrose-rich diet determines metabolic and morphological changes in rat adipocyte. *J. Appl. Physiol.* **19**, 2109-2116.
42. Cheal, K.L.; Abbasi, F.; Lamendola, C.; McLaughlin, T.; Reaven, G.M.; Ford, E.S., 2004. Relationship to insulin resistance of the adult treatment panel III diagnostic criteria for identification of the metabolic syndrome. *Diabetes* **53**, 1951-2000.
43. Chicco, A.; D'Alessandro, M.E.; Hein, G.J.; Oliva, M.E.; Lombardo, Y.B., 2009. Dietary chia seed (*Salvia hispanica* L) rich in α -linolenic acid improves adiposity and normalizes hypertriglycerolaemia and insulin resistance in dyslipaemic rats. *Br. J. Nutr.* **101**, 41-50.
44. Rossi, A.; Oliva, M.E.; Ferreira, M.R.; Chicco, A.; Lombardo, Y.B., 2013. Dietary chia seed induced changes in hepatic transcription factors and their target lipogenic and oxidative enzymes activities in dyslipidaemic insulin-resistant rats. *Brit. J. Nutr.* **109**, 1617-1627.
45. Jeffery, N.M.; Newsholme, E.A.; Calder, P.C., 1997. Level of polyunsaturated fatty acids and the n-6 to n-3 polyunsaturated fatty acid ratio in the rat diet alter serum lipid levels and lymphocyte functions. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* **57**, 149-160.
46. Ayerza, R. Jr.; Coates, W., 2007. Effect of dietary α -linolenic fatty acid derived from chia when fed as ground seed, whole see and oil on lipid content and fatty acid composition of rat plasma. *Ann. Nutr. Metab.* **51**, 27-34.
47. Vallim, T.; Salter, A.M., 2010. Regulation of hepatic gene expression by saturated fatty acid. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* **82**, 211-218.
48. Jump, D.B., 2008. N-3 polyunsaturated fatty acid regulation of hepatic gene transcription. *Curr. Opin. Lipidol.* **19**, 242-247.
49. Salter, A.M.; Tarling, E.J., 2007. Regulation of gene transcription by fatty acid. *Animal* **1**, 1314-1320.
50. Sampath, H.; Ntambi, J., 2005. Polyunsaturated fatty acid regulation of genes of lipid metabolism. *Annu. Rev. Nutr.* **25**, 317-340.
51. Clark, S.D., 2001. Polyunsaturated Fatty Acid Regulation of Gene Transcription: A Molecular Mechanism to Improve the Metabolic Syndrome. *J. Nutr.* **131**, 1129-1132.
52. Yahagi, N.; Shimano, H.; Hasty, A.H.; Amemiya-Kudo, M.; Okazaki, H.; Tamura, Y.; Izuka, Y.; Shionoiri, F.; Osuga, J-c.; Harada, K.; Gotoda, T.; Nagai, R.; Ishibashi, S.; Yamada, N., 1999. A crucial role of sterol regulatory element-binding protein-1 in the regulation of lipogenic gene expression by polyunsaturated fatty acids. *J. Biol. Chem.* **274**, 35840-35844.
53. Jump, D.B.; Botolin, D.; Wang, Y.; Xu, J.; Christian, B.; Demeure, O., 2005. Fatty Acid Regulation of Hepatic Gene Transcription. *J. Nutr.* **135**, 2503-2506.
54. Pegorier, J.P., 1998. Regulation of gene expression by fatty acids. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* **1**, 329-334.
55. Garg, M.L.; Sebokova, E.; Wierzbicki, A.; Thomson, A.B.; Clandinin, M.T., 1988. Differential effects

- of dietary linoleic and alpha-linolenic acid on lipid metabolism in rat tissues. *Lipids* **23**, 847-852.
56. Ayerza, R.; Coates, W., 2005. Ground chia seed and chia oil effects on plasma lipids and fatty acids in the rat. *Nutr. Res.* **25**, 995-1003.
57. Gutman, R.A.; Basílico, M.A.; Bernal, C.; Chicco, A.; Lombardo, Y.B., 1987. Long-term hypertriglyceridemia and glucose intolerance in rats fed chronically an isocaloric sucrose-rich diet. *Metabolism* **36**, 1013-1020.
58. Chicco, A.; Soria, A.; Fainstein-Day, P.; Gutman, R.; Lombardo, Y.B., 1994. Multiphasic metabolic changes in the heart of rats fed a sucrose-rich diet. *Horm. Metab. Res.* **26**, 397-403.
59. Montes, M.; Chicco, A.; Lombardo, Y.B., 2000. The effect of insulin on the uptake and metabolic fate of glucose in isolated perfused hearts of dyslipemic rats. *J. Nutr. Biochem.* **11**, 30-37.
60. Chicco, A.; D'Alessandro, M.E.; Karabatas, L.; Pastorale, C.; Basabe, J.C.; Lombardo, Y.B., 2003. Muscle lipid metabolism and insulin secretion are altered in insulin-resistant rats fed a high sucrose diet. *J. Nutr.* **133**, 127-133.
61. Brenner, R.R.; Rimoldi, O.J.; Lombardo, Y.B.; Gonzalez, M.S.; Bernasconi, A.M.; Chicco, A.; Basabe, J.C., 2003. Desaturase activities in rat model of insulin resistance induced by a sucrose-rich diet. *Lipids* **38**, 733-742.
62. Rossi, A.S.; Lombardo, Y.B.; Lacorte, J.M.; Chicco, A.G.; Rouault, C.; Slama, G.; Rizkalla, S.W., 2005. Dietary fish oil positively regulates plasma leptin and adiponectin levels in sucrose-fed, insulin-resistant rats. *Am. J. Physiol. Reg. Integ. Comp. Physiol.* **289**, R486-R494.
63. Lombardo, Y.B.; Drago, S.; Chicco, A.; Fainstein-Day, P.; Gutman, R.; Gagliardino, J.J.; Gomez Dumm, C.L., 1996. Long-term administration of a sucrose-rich diet to normal rats: Relationship between metabolic and hormonal profiles and morphological changes in the endocrine pancreas. *Metabolism* **45**, 1527-1532.
64. D'Alessandro, M.E.; Selenscig, D.; Illesca, P.; Chicco, A.; Lombardo, Y.B., 2015. Time course of adipose tissue dysfunction associated with antioxidant defense, inflammatory cytokines and oxidative stress in dyslipemic insulin resistant rats. *Food & Functions* **6**, 1299-1309.
65. D'Alessandro, M.E.; Chicco, A.; Karabatas, L.; Lombardo, Y.B., 2000. 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.* **11**, 273 - 80.
66. D'Alessandro, M.E.; Chicco, A.; Lombardo, Y.B., 2006. A long-term sucrose-rich diet increases diacylglycerol content and membrane nPKC θ expression and alters glucose metabolism in skeletal muscle of rats. *Nutrition Research* **26**, 289- 296.
67. D'Alessandro, M.E.; Chicco, A.; Lombardo, Y.B., 2008. Dietary fish oil reverses lipotoxicity, altered glucose metabolism, and PKC ϵ translocation in the heart of dyslipemic insulin-resistant rats. *Metabolism* **57**, 911-919.
68. D'Alessandro, M.E.; Chicco, A.; Lombardo, Y.B., 2013. 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* **88**, 171-177.
69. Poudyal, H.; Panchal, S.J.; Wanders, J.E.; Ward, L.; Brown, L., 2012. Lipid redistribution by α -linolenic acid-rich chia seed inhibits stearoyl-CoA desaturase-1 and induces cardiac and hepatic protection in diet induced obese rats. *J. Nutr. Biochem.* **23**, 153-162.
70. Oliva, M.E.; Ferreira, M.R.; Chicco, A.; Lombardo, Y.B., 2013. Dietary Salba (*Salvia hispánica* L) seed rich in α -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.
71. Ferreira, M.R.; Alvarez, S.M.; Illesca, P.; Gimenez, M.S.; Lombardo, Y.B., 2016. Dietary Salba

- (*Salvia hispánica* L) ameliorates the adipose tissue dysfunction of dyslipemic insulin-resistant rats through mechanisms involving oxidative stress, inflammatory cytokines and peroxisomes proliferator-activated receptor γ . Eur. J. Nutr. 1-12. doi: 10.1007/s00394-016-1299-5. Epub 2016 Aug 26.
72. 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 α -linolenic acid rich *Salvia hispánica* L (Salba) seed in the heart of dyslipemic insulin-resistant rats. J. Clinical Medicine **5**, 18 doi 10.3390/jcm5020018.
73. Creus, A.; Benmelej, A.; Villafañe, N.; Lombardo, Y.B., 2017. Dietary Salba (*Salvia hispánica* 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 **121**, 30-39.
74. Ellis, B.A.E.; Poynten, A.; Lowy, A.J.; Furler, S.M.; Chisholm, D.J.; Kraegen, E.W.; Cooney, G.J., 2000. Long-chain acyl-CoA esters as indicators of lipid metabolism and insulin sensitivity in rat and human muscle. Am. J. Physiol. **279**, E554-E560.
75. Samuel, V.T.; Petersen, K.F.; Shulman, G.I., 2010. Lipid-induced insulin resistance: unravelling the mechanism. Lancet **375**, 2267-2277.
76. Storlien, L.H.; Jenkins, A.B.; Chisholm, D.J.; Pascoe, W.S.; Khouri, S.; Kraegen, E.W., 1991. Influence of Dietary Fat Composition on Development of Insulin Resistance in Rats: Relationship to Muscle Triglyceride and ω -3 Fatty Acids in Muscle Phospholipid. Diabetes **40**,280-289.
77. Poudyal, H.; Panchal, S.K.; Ward, L.C.; Waanders, J.; Brown, L., 2012. Chronic high-carbohydrate, high-fat feeding in rats induces reversible metabolic, cardiovascular, and liver changes. Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. **302**, 1472-1482.
78. Poudyal, H.; Panchal, S.K.; Ward, L.C.; Brown, L., 2013. Effects of ALA, EPA and DHA in high-carbohydrate, high-fat diet-induced metabolic syndrome in rats. J. Nutr. Biochem. **24**,1041-1052.
79. Bonen, A.; Holloway, G.P.; Tandon, N.N.; Han, X.; McFarlan, J.; Glatz, J.F.C.; Luiken, J.J.F.P., 2009. Cardiac and skeletal muscle fatty acid transport and triacylglycerol and fatty acid oxidation in lean and Zucker diabetic rats. Am. J. Physiol. Reg. Integr. Comp. Physiol. **297**, R1202-R121.
80. Gray, S.; Kim, J.K., 2011. New insights into insulin resistance in the diabetic heart. Trends Endocrinol. Metab. **22**, 394-403.
81. Weber, K.T., 2000. Fibrosis and hypertensive heart disease. Curr. Opin. Cardiol. **15**, 264-272.
82. Ogawa, A.; Suzuki, Y.; Aoyama, T.; Takeuchi, H., 2009. Dietary alpha linolenic acid inhibits angiotensin-converting enzyme activity and mRNA expression levels in the aorta of spontaneously hypertensive rats. J. Oleo Sci. **58**, 355-360.
83. Folino, A.; Sprio, A.E.; Di Scipio, F.; Berta, G.N.; Rastaldo, R., 2015. Alpha linlenic acid protects against cardiac injury and remodeling induced by beta-adrenergic overstimulation. Food & Function **6**, 2231-2239.
84. Yan, L.; Zhang, J.D.; Wang, B.; Lv, Y.J.; Jiang, H.; Liu, G.L.; Qiao, Y.; Ren, M.; Guo, X.F., 2013. Quercetin inhibits left ventricular hypertrophy in spontaneously hypertensive rats and inhibits angiotensin II-induced H9C2 cells hypertrophy by enhancing PPAR γ expression and suppressing AP-1 activity. Plos One, **8**(9): doi:101371/Journal.pone.0072548.
85. Duncan, J.C., 2011. Peroxisome proliferator activated receptor-alpha (PPAR α) and PPAR gamma coactivator-1alpha (PGC-1alpha) regulation of cardiac metabolism in diabetes. Pediatr. Cardiol. **32**,323-328.
86. Brandt, J.M.; Djouadi, F.; Kelly, D.P., 1998. Fatty acids activate transcription of the muscle carnitine palmitoyltransferase I gene in cardiac myocytes via the peroxisome proliferator-activated receptor α . J. Biol. Chem. **273**, 23786-23792.
87. Georgiadi, A.; Boekschoten, M.V.; Muller, M.; Kersten, S., 2012. Detailed transcriptomics analysis

- of the effect of dietary fatty acids on gene expression in the heart. *Physiol. Genom.* **44**, 352-361.
- 88.** Li, N.; Wang, J.; Gao, F.; Tian, Y.; Song, R.; Zhu, S.J., 2010. The role of uncoupling protein 2 in the apoptosis induced by free fatty acid in rat cardiomyocytes. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **55**, 161-167
- 89.** Echeverria, F.; Ortiz, M.; Valenzuela, R.; Videla L.A., 2016. Long-chain polyunsaturated fatty acid regulation of PPARs signaling: relationship to tissue development and aging. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* **114**, 28-34
- 90.** Piya, M.K.; McTernan, P.G.; Kumar, S., 2013. Adipokine inflammation and insulin resistance: the role of glucose, lipids and endotoxin. *J. Endocrinol.* **216**, T1-T15.
- 91.** Tsushima, Y.; Nishizawa, H.; Tochino, Y.; Nakatsuji, H.; Sekimoto, R.; Nagao, H.; Shirakura, T.; Kato, K.; Imaizumi, K.; Takahashi, H.; Tamura, M.; Maeda, N.; Funahashi, T.; Shimomura, I., 2013. Uric acid secretion from adipose tissue and its increase in obesity. *J. Biol. Chem.* **288**, 27138-27149.
- 92.** Schneider, K.S.; Chan, J.Y., 2013. Emerging role of Nrf2 in adipocytes and adipose biology. *Adv. Nutr.* **4**, 62-66.
- 93.** Qatanami, M.; Lazar, M.A., 2007. Mechanisms of obesity-associated insulin resistance: many choices on the menu. *Genes Dev.* **21**, 1443-1455.
- 94.** Vazquez-Prieto, M.A.; Bettaieb, A.; Rodriguez Lanci, C.; Soto, V.C.; Perdicaro, D.J.; Galmarini, G.R.; Haj, F.G.; Miatello, M.M.; Oteiza, P.I., 2015. Catechin and quercetin attenuate adipose inflammation in fructose-fed rats and 3T3-L1 adipocytes. *Mol. Nutr. Food Res.* **59**, 622-663.
- 95.** Skogen, J.C.; Overland, S., 2012. The fetal origins of adult disease: a narrative review of the epidemiological literature. *J. R. Soc. Med. Short. Rep.* **3**: 59 doi: 10.1258/shorts.2012.012048.
- 96.** Reynolds, M.C.; Gray, C.; Li, M.; Segovia, S.A.; Vickers, M.H., 2015. Early life Nutrition and energy balance disorders in offspring in later life. *Nutrients* **7**, 8090-8111.
- 97.** Brenseke, B.; Prater, M.R.; Bahamonde, J.; Gutierrez, J.C., 2013. Current thoughts on maternal nutrition and fetal programming of the metabolic syndrome, *J. Pregnancy* <http://dx.doi.org/10.1155/2013/368461>
- 98.** Ange, H.; Thompson, C.; Ozanne, S.E.; Rooney, K.B., 2011. A systematic review on animal models of maternal high fat feeding and offspring glycaemic control. *Int. J. Obes. (Lond.)* **35**, 325-335.
- 99.** Samuelsson, A.M.; Matthews, P.A.; Jansen, E.; Taylor, P.D.; Poston, L., 2013. Sucrose feeding in mouse pregnancy leads to hypertension and sex-linked obesity and insulin resistance in female offspring, *Front Physiol.* **4** 14.
- 100.** D'Alessandro, M.E.; Oliva, M.E.; Ferreira, M.R.; Selenscig, D.; Lombardo, Y.B.; Chicco, A., 2012. Sucrose-rich feeding during rat pregnancy-lactation and/or after weaning alters glucose and lipid metabolism in adult offspring. *Clin. Exp. Pharm. Physiol.* **39**, 623-629.
- 101.** D'Alessandro, M.E.; Oliva, M.E.; Fortino, M.A.; Chicco, A., 2014. Maternal sucrose-rich diet and fetal programming: changes in hepatic lipogenic and oxidative enzymes and glucose homeostasis in adult offspring, *Food & Funct.* **5**, 446-453.
- 102.** Chen, L.; Nyomba, B.L., 2003. Glucose intolerance and resistin expression in rat offspring exposed to ethanol in utero: modulation by post-natal high-fat diet. *Endocrinology* **144**, 500-508.
- 103.** Boone-Heinonen, J.; Messer, L.C.; Fortmann S.P.; Wallack, L.; Thornburg, K.L., 2015. From fatalism to mitigation: a conceptual framework for mitigating fetal programming of chronic disease by maternal obesity. *Prev. Med.* **81**, 451-459.
- 104.** Fortino, M.A.; Oliva, M.E.; Rodriguez, S.; Lombardo, Y.B.; Chicco, A., 2017. Could post-weaning dietary chia seed mitigate the development of dyslipidemia, liver steatosis and altered glucose homeostasis in offspring exposed to a sucrose-rich diet from utero to adulthood? *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* **116**, 1-26.

- 105.** Yamamoto, Y.; Oue, E., 2006. Antihypertensive effect of quercetin in rats fed with a high fat high-sucrose diet. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **70**, 933–939.
- 106.** Orona-Tamayo, D.; Valverde, M.E.; Nieto-Rendon, B.; Paredes-López, O., 2015. Inhibitory activity of chia (*Salvia hispanica* L.) protein fractions against angiotensin - converting enzyme and antioxidant capacity. *Food Sci. Technol.* **64**, 236–242.
- 107.** Jeffery N.M.; Sanderson, P.; Sherrington, E.L.; Newsholme, E.A.; Calder, P.C., 1996. The ratio of n–6 to n–3 polyunsaturated fatty acids in the rat diet alters serum lipids levels and lymphocyte function. *Lipids* **31**, 737–745.
- 108.** Ihara, M.; Umekawa, H.; Takahashi, T.; Furuchi, Y., 1998. Comparative effects of short and long-term feeding of safflower oil and perilla oil on lipid metabolism in rats. *Comp. Biochem. Physiol. Biochem. Mol. Biol.* **121**, 223–231.
- 109.** Choi, S.H.; Ginsberg, H.N., 2011. Increased very low density lipoprotein (VLDL) secretion, hepatic steatosis, and insulin resistance. *Trends Endocrinol. Metab.* **22**, 353–363.
- 110.** Rincón-Cervera, M.A.; Valenzuela, R.; Hernández-Rodas, M.C.; Barrera, C.; Espinosa, A.; Marambio, M.; Valenzuela, A., 2016. Vegetable oils rich in alpha linolenic acid increment hepatic n–3 LCPUFA, modulating the fatty acid metabolism and antioxidant response in rats. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* **111**, 25–35.
- 111.** Tu, W.C.; Cook-Johnson, R.J.; James, M.J.; Muhlhauser, B.S.; Gibson, R.A., 2010. Omega-3 long chain fatty acid synthesis is regulated more by substrate levels than gene expression, *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* **83**, 61–68.
- 112.** Xu, J.; Nakamura, M.T.; Cho, H.P.; Clarke, S.D., 1999. Sterol regulatory element binding protein-1 expression is suppressed by dietary polyunsaturated fatty acids: a mechanism for the coordinate suppression of lipogenic genes by polyunsaturated fats. *J. Biol. Chem* **274**, 23577–23583.
- 113.** Ntambi, J.M.; Sessler, A.M.; Takova, T., 1996. A model cell line to study regulation of stearoyl-CoA desaturase gene 1 expression by insulin and polyunsaturated fatty acids, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **220**, 990–995.
- 114.** Chicco, A.; Creus, A.; Illesca, P.; Hein, G.J.; Rodriguez, S.; Fortino A., 2016. Effects of post suckling n-3 polyunsaturated fatty acids: prevention of dyslipidemia and liver steatosis induced in rats by a sucrose-rich diet during pre- and post-natal life. *Food & Funct.* **7**, 445–454.
- 115.** Hein, G.J.; Bernasconi, A.M.; Montanaro, M.A.; Peillon-Maison, M.; Finarelli, G.; Chicco, A.; Lombardo, Y.B.; Brenner, R.R., 2010. Nuclear receptors and hepatic lipidogenic enzymes response to a dyslipemic sucrose-rich diet and its reversal by fish oil n-3 polyunsaturated fatty acids. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* **298**, E429–E439.
- 116.** Tai, C.C.; Ding, S.T., 2010. N–3 polyunsaturated fatty acids regulate lipid metabolism through several inflammation mediators: mechanisms and implications for obesity prevention. *J. Nutr. Biochem.* **21**, 357–363.
- 117.** Marineli da Silva, R.; Moura C. S.; Moraes E.A.; Lenquist S.A.; Lollo P.C., Morato P.N.; Amaya-Farfa.; Maróstica, M.R.Jr. , 2015. Chia (*Salvia hispanica* L.) enhances HSP, PGC-1 α expressions and improves glucose tolerance in diet-induced obese rats. *Nutrition* **31**, 740–748.
- 118.** Vuksan, V.; Whitham, D.; Sievenpiper, J.L.; Jenkins, A.L.; Rogovik, A.L.; Bazinet, R.P.; Vidgen, E.; Hanna, A., 2007. Supplementation of conventional therapy with the novel grain Salba (*Salvia hispanica* L.) improves major and emerging cardiovascular risk factors in type 2 diabetes: results of a randomized controlled trial. *Diabetes Care* **30**, 2804–2810.
- 119.** Vuksan, V.; Jenkins, A.L.; Dias, A.G.; Lee, A.S.; Jovanovski, E.; Rogovik, A.L.; Hanna A., 2010. 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* **64**, 436–438.

- 120.** Ho, H.; Lee, A.S.; Jovanovski, E.; Jenkins, A.L.; DeSouza, R.; Vuksan, V., 2013. Effect of whole and ground Salba seeds (*Salvia Hispanica* L.) on postprandial glycemia in healthy volunteers: a randomized controlled, dose-response trial. *European Journal of Clinical Nutrition* **67**, 786–788.
- 121.** Vuksan, V.; Choleva, L.; Jovanovski, E.; Jenkins, A.L.; Au-Yeung, F.; Dias, A.G.; Ho, H.V.T.; Zurbau, A.; Duvnjak, L., 2017. Comparison of flax (*Linum usitatissimum*) and Salba-chia (*Salvia hispanica* L.) seeds on postprandial glycemia and satiety in healthy individuals: a randomized, controlled, crossover study. *European Journal of Clinical Nutrition* **71**, 234–238.
- 121.** Vuksan, V.; Jenkins, A.L.; Brissette, C.; Choleva, L.; Jovanovski, E.; Gibbs, A.L.; Bazinet, R.P.; Au-Yeung, F.; Zurbau, A.; Ho, H.V.T.; Duvnjak, L.; Sievenpiper, J.L.; Josse, R.G.; Hanna, A., 2017. Salba-chia (*Salvia hispanica* L.) in the treatment of overweight and obese patients with type 2 diabetes: A double-blind randomized controlled trial. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Diseases* **27**, 38–147.
- 122.** Nieman, D.C.; Gillitt, N.; Jin, F.; Henson, D. A.; Kennerly, K.R.; Shanely, A.; Ore, B.; Su, M.M.; Schwartz, S., 2012. Chia Seed Supplementation and Disease Risk Factors in Overweight Women: A Metabolomics Investigation *The journal of alternative and complementary medicine*. **18**, 700–708.
- 123.** Nieman, D.C.; Cayea, E.J.; Austina, M.D.; Hensonb, D.A.; McAnulty, S.R.; Jin, F., 2009. Chia seed does not promote weight loss or alter disease risk factors in overweight adults. *Nutrition Research* **29**, 414–418.
- 124.** de Souza Ferreira, C.; de Sousa Fomes, L. de F.; da Silva, G.E.S.; Rosa, G., 2015. Effect of chia seed (*Salvia hispanica* L.) consumption on cardiovascular risk factors in humans: a systematic review. *Nutr. Hosp.* **32**, 1909–1918.
- 125.** Tavarez Toscano, L.; Leite Tavares, R.; da Oliveira Silva, C.S.; Silva, A.S., 2015. Chia induces clinically discrete weight loss and improves lipid profile only in altered previous values. *Nutr. Hosp.* **31**, 1176–1182.