Revista FABICIB • año 2014 • volumen 18 • PÁGS. 49 a 61

Trabajo completo

La semilla de Salvia *hispánica* L. (rica en ácido α–linolénico) redujo la hipertensión y el contenido de lípidos en el músculo cardíaco de ratas dislipémicas insulino resistentes

RECIBIDO: 08/08/2014
REVISIÓN: 19/08/2014
ACEPTADO: 03/09/2014

Creus, A. • Chicco, A. • Alfaro, N. • Lombardo, Y. B.

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.
Ciudad Universitaria. Paraje El Pozo S/N. S3000ZAA, CC 242, Santa Fe, Argentina.
Teléfono: 54–342–4575211
E–mail: agustinacreus@gmail.com

RESUMEN: El objetivo del trabajo fue analizar los efectos de la administración de semilla de Salvia *hispánica* L. (chía), sobre alteraciones bioquímicas–metabólicas presentes en el músculo cardíaco de ratas dislipémicasinsulino resistentes, inducidas por una ingesta crónica de una dieta rica en sacarosa (DRS). Ratas macho Wistar recibieron durante 3 meses DRS (% energía: 60 sacarosa, 23 aceite de maíz, 17 proteína). Finalizado este período, la mitad de los animales continuó con la DRS y en la otra mitad la chía sustituyó al aceite de maíz (DRS+Chía) durante 3 meses adicionales. El grupo control consumió dieta control durante toda la experiencia. Se determinó la presión arterial y se analizó el contenido de triglicéridos, ácidos grasos de cadena larga y diacilglicerol en musculo cardíaco. Los resultados obtenidos demuestran que la semilla de chía dietaria mejora la hipertensión arterial y el contenido lipídico en el músculo cardíaco en este modelo experimental.
PALABRAS CLAVE: ácido α–Linolénico, músculo cardíaco, dislipidemia, semilla de chía, dieta rica en sacarosa.

SUMMARY: *Salvia* hispánica *L. seed (rich in α–linolenic acid) reduces blood pressure and lipid content in the heart muscle of dyslipemic insulin–resistant rats.*
The present study analyzes the effect of administration of Salvia *hispánica* L. seed (chía) on biochemical and metabolic alterations present in the heart muscle of dislipemic insulin–resistant rats fed a sucrose–rich diet (SRD). Male Wistar rats received for 3 months SRD (energy %: 60 sucrosa, 23 corn oil, 17 protein). Whereas half of the animals continue with the same diet for up to 6 months, the other half was fed an SRD in wichchía seed replaced corn oil as fat source

(DRS+Chía) for 3 additional months. The control group consumed control diet throughout the experiment. We have determined the blood pressure and triglyceride, fatty acids long–chain and diacylglycerol content in heart muscle. Our results show that dietary chia seed improves hypertension and lipid content in the heart muscle in this experimental model.
KEYWORDS: α–Linolenic acid, heart muscle, dyslipidemia, chía seed, sucrose–rich diet.

1. Introducción

La Enfermedad Cardiovascular (ECV) es uno de los mayores problemas de salud pública y representa la mayor causa de muerte en nuestro país y en el mundo. Sobrepeso, hipertensión y resistencia insulínica se encuentran frecuentemente presentes en los individuos con ECV. Estos desórdenes metabólicos, junto con la adiposidad visceral, anormal homeostasis de la glucosa y diabetes tipo II, entre otros, son componentes del síndrome plurimetabólico de gran prevalencia en los países desarrollados y en vías de desarrollo (1).

Numerosos estudios, tanto a nivel humano como experimental, han demostrado que cambios en la composición de macronutrientes de la dieta (ácidos grasos poliinsaturados, tipo de proteína, carbohidratos complejos) son importantes en la prevención y/o mejoramiento de los desórdenes metabólicos presentes en el síndrome plurimetabólico. Al respecto, existe abundante evidencia que indica que la ingesta de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga n–3 (PUFAs) de origen marino, especialmente el ácido eicosapentaenoico 20:5 n–3 (EPA) y el ácido docosahexaenoico 22:6 n–3 (DHA), cumplirían un rol beneficioso contra los efectos adversos de este síndrome. Numerosos estudios, tanto epidemiológicos como a nivel experimental, han demostrado que estos ácidos grasos actúan mejorando la dislipemia, la sensibilidad a la insulina, la presión arterial y la función endotelial. Además se han demostrado sus efectos antiinflamatorios, antitrombóticos y antiaarrítmicos (2–4).

Otro ácido graso poliinsaturado n–3 de gran importancia nutricional que ha sido menos estudiado es el ácido α–linolénico (ALA, 18:3 n–3). ALA es precursor de los ácidos grasos n–3 de cadena larga. El mismo es convertido en el hígado principalmente a EPA y en menor medida a DHA a través de una serie de reacciones de desaturación y elongación. A diferencia de EPA y DHA, ALA se encuentra en vegetales (semillas y aceites: canola, lino, perrrilla, etc.), siendo una de las mayores fuentes botánicas de ALA la semilla de chía (Salvia *hispánica* L., variedad Salba). La semilla contiene entre un 25 y 39 % de su peso en lípidos y los ácidos grasos del aceite de chía son altamente insaturados y ALA es su principal componente (60–64 % de los lípidos totales) (5). De esta manera, la chía, utilizada como alimento por los pueblos precolombinos, representa una fuente natural sustentable de ácidos grasos n–3 que podría en parte reemplazar al pescado y algas marinas, afectadas en distinto grado por la contaminación y la depredación.

De modo similar a lo observado en la administración de ácidos grasos n–3 de origen marino, estudios en humanos sugieren que el elevado consumo de ALA se aso-

cia con la disminución del riesgo de padecer ECV (6–8). A nivel experimental, Ayerza y col. demostraron en ratas normales que la semilla de chía reduce los niveles plasmáticos de triglicéridos y colesterol total al mismo tiempo que incrementa el HDL colesterol (9,10). En un trabajo reciente, Poudyal y col (11) observaron en ratas dislipémicas —inducida por dietas ricas en grasas y fructosa— que el suplemento de semilla de chía (5 %) durante 8 semanas mejora la sensibilidad insulínica y la tolerancia a la glucosa, disminuyendo la esteatosis hepática. Estos efectos se vieron acompañados de una significativa disminución de la inflamación, de la fibrosis hepática y cardíaca y de una redistribución de lípidos.

Experimentalmente es posible inducir un estado bioquímico–metabólico similar al observado en el síndrome plurimetabólico mediante la administración de dietas ricas en hidratos de carbono simples, como sacarosa o fructosa. Estudios previos de nuestro grupo y de otros investigadores han demostrado que ratas normales alimentadas crónicamente con dietas ricas en sacarosa (DRS) o fructosa desarrollan dislipemia, alterada homeostasis de la glucosa, resistencia insulínica, adiposidad visceral, lipotoxicidad (acumulación de lípidos en tejidos no adiposos como hígado, músculo esquelético, páncreas) e hipertensión. (4, 12–16). El músculo cardíaco no es ajeno a estos cambios. La dislipidemia e hiperglucemia desarrollada en estos animales tienen profundos efectos en la utilización de los sustratos energéticos por el miocardio. Hemos constatado previamente un incremento en el contenido de triglicéridos, acil-CoA de cadena larga y diacilglicerol, acompañado de una disminución en la oxidación y alterada captación de la glucosa bajo el estímulo de la insulina en ratas alimentadas crónicamente con DRS (17, 18). Más aún, recientemente hemos demostrado que la administración de aceite de hígado de bacalao (rico en EPA y DHA) como fuente de grasa dietaria a ratas alimentadas durante 6 meses con DRS fue capaz de mejorar la dislipidemia, homeostasis de la glucosa y adiposidad visceral. Estos efectos se vieron acompañados de un sustancial decrecimiento del contenido de lípidos en músculo cardíaco (19).

De lo expuesto, el objetivo del presente trabajo fue analizar si un cambio en la composición de la grasa dietaria: aceite de maíz (rico en ácido linoléico 18:2 n–6, LA) por semilla de chía (rica en ALA, 18:3 n–3) en ratas alimentadas durante 6 meses con DRS puede ejercer un efecto beneficioso sobre la hipertensión y algunas alteraciones bioquímicas en el músculo cardíaco en este modelo experimental.

2. Materiales y métodos

2.1. Animales y dietas

Se utilizaron ratas macho Wistar provenientes del Instituto Nacional de Farmacología (Buenos Aires, Argentina) con un peso inicial de 180 g (adultos jóvenes), mantenidas en un bioterio bajo control de temperatura (22 ± 1 °C), humedad y aireación, con un ciclo de luz–oscuridad fijo de 12 horas (de 7,00 a 19,00 horas), con acceso libre al agua y a una dieta estándar comercial de laboratorio (Ralston, Purina, St. Louis, MO, USA). Luego de una semana de aclimatación los animales fueron agrupados al azar en 2 grupos. El grupo control (DC) recibió una dieta semisintética (% calorías): almidón (60), aceite de maíz (23) y proteínas (17). El grupo DRS recibió la misma dieta semisintética donde la sacarosa sustituyó al almi-

dón como fuente de hidratos de carbono. Al cabo de 3 meses, los animales del grupo DRS fueron divididos al azar en 2 subgrupos: uno de ellos continuó con la dieta DRS mientras que el otro recibió una dieta rica en sacarosa y semilla de chía (DRS+Chía), donde la chía reemplazó al aceite de maíz como fuente de grasa dietaria durante 3 meses adicionales. Los animales del grupo DC continuaron con la misma alimentación hasta el final de la experiencia (6 meses). La Tabla 1 muestra la composición de las dietas experimentales. El contenido de fibras, vitaminas y sales fue similar en todas las dietas. El contenido de carbohidratos, proteínas, fibras, minerales y vitaminas en la dieta DRS+Chía fue balanceado teniendo en cuenta el contenido de estos nutrientes en la semilla de chía. La composición de la semilla de chía fue provista por Agrisalba SA, Buenos Aires, Argentina. Todas las dietas son isocalóricas y proveen aproximadamente 18,00 kJ/g de comida. La Tabla 2 muestra la composición de ácidos grasos totales en las dietas experimentales.

Durante todo el período experimental se determinó la ganancia de peso y la ingesta calórica de las ratas pertenecientes a cada grupo dietario. En todos los grupos experimentales se realizó la medida de la presión sanguínea utilizando el equipo CODA de medición automática no invasiva *tailcut off.* Las mediciones se realizaron a las 4, 8, 12, 16, 20 y 24 semanas desde el inicio del período experimental. El protocolo experimental fue aprobado por el Comité de Ética y Seguridad de la Investigación de la Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas de la UNL.

Tabla 1. Composición de las dietas experimentales[1].

Componentes dietarios[2]	**DC**	**DRS**	**DRS+Chía**
		% calorías	
Carbohidratos			
Almidón	60	2,6	-----
Sacarosa	-----	57,4	57,4
Semilla de chía[3]	-----	-----	2,6
Grasa			
Aceite de maíz	23	23	0,2
Semilla de chía	-----	-----	22,8
Proteínas			
Caseína	17	17	9,25
Semilla de Chía	-----	-----	7,75

[1]: dieta control (DC), dieta rica en sacarosa (DRS), dieta rica en sacarosa+semilla de chía (DRS+Chía).

[2]: Las dietas están basadas en la dieta AIN–93M. Todas las dietas contienen (%p/p): mezcla de sales: 3,5 (AIN–93Mx); mezcla de vitaminas: 1 (AIN–93Vx); cloruro de colina: 0,2; metionina: 0,3; fibra: 12.

[3]: Semilla de chía (Salba; Salvia *hispánica* L.): 362 g/Kg dieta. Composición de la semilla de chía (g/100g de semilla): carbohidratos 37,45; fibra insoluble 81 % del total de los carbohidratos; grasa 30,23; proteína: 21,19. Composición en minerales (mg/100g de chía): sodio 103,15; potasio 826,15; calcio 589,60; hierro 11,90; magnesio 77,0; fósforo 604,0; zinc 5,32; cobre 1,66; manganeso 1,36.

Tabla 2. Composición de ácidos grasos en las dietas experimentales[1].

Ácidos grasos2	DC y DRS	DRS+Chía
	g/Kg dieta	
16:0	10,92	6,96
18:0	2,73	2,42
18:1 *n*–9	33,71	7,39
18:2 *n*–6	54,10	19,85
18:3 *n*–3	0,80	67,26
20:1 *n*–9	0,47	0,36
Saturados totales	13,65	9,38
Monoinsaturados	34,18	7,75
Poliinsaturados		
n–6	54,10	19,85
n–3	0,80	67,26
n–6:*n*–3	67,62	0,295

[1]: dieta control (DC), dieta rica en sacarosa (DRS) y dieta rica en sacarosa+semilla de chía (DRS+Chía).

[2]: ácidos grasos menores han sido excluidos.

2.2. Métodos analíticos

Finalizado el período experimental, los animales fueron anestesiados intraperitonealmente con pentobarbital sódico (60 mg/kg peso corporal). Las muestras de sangre obtenidas de la vena cava inferior fueron centrifugadas a 4 °C. El suero fue utilizado inmediatamente o conservado a –20 °C hasta su procesamiento (no más de 3 días). Los niveles plasmáticos de triglicéridos, ácidos grasos no esterificados (AGNE) y glucosa fueron cuantificados por métodos espectrofotométricos convencionales (20–22). La insulina plasmática se determinó mediante el ensayo inmunoreactivo de Herbert (23) utilizando un estándar de insulina de rata (Novo Nordisk, Copenhague, Dinamarca).

El músculo cardíaco fue inmediatamente removido, pesado y congelado a –80 °C hasta su procesamiento. Los homogenatos del músculo congelados y pulverizados se utilizaron para la determinación de triglicéridos, acilCoA de cadena larga y diacilglicerol.

2.3. Índice de adiposidad visceral

Los tejidos adiposos epididimal, retroperitoneal y omental fueron extraídos y pesados. El índice de adiposidad visceral (%) fue calculado como: [grasa epididimal (g) + grasa retroperitoneal (g) + grasa omental (g)] / peso corporal (g) x 100 (24).

2.4. Contenido de triglicéridos, acilCoA de cadena larga y diacilglicerol en músculo cardíaco

El contenido de triglicéridos se determinó por el método de Laurell (20). Como estándar se utilizó trioleína (SIGMA, 99%pureza). Los resultados se expresaron como μmol/g tejido húmedo.

Los acilCoA de cadena larga se extrajeron por hidrolisis ácida de los homogenatos

de tejido cardíaco y posterior hidrólisis con KOH. La coenzima A resultante fue dosada por el método fluorométrico (25) utilizando un estándar de sal sódica de coenzima A (SIGMA, 99 % pureza). Los resultados se expresaron como nmol/g tejido húmedo.

La concentración de diacilglicerol se determinó de acuerdo a lo descripto por Schmitz–Peiffer y col. (26) utilizando como estándar dipalmitina (SIGMA, 99 % pureza). Los resultados se expresaron como nmol/g tejido húmedo.

2.5. Análisis estadísticos

Los resultados se expresan como media ± SEM. El estudio estadístico entre grupos se realizó por análisis de varianza (ANOVA) y posterior test de NewmanKeuls, para examinar las diferencias entre pares de medias. Valores de $p<0,05$ fueron considerados estadísticamente significativos (27).

3. Resultados

3.1. Peso corporal e ingesta calórica

El peso corporal y la ingesta calórica fueron monitoreados en los diferentes grupos dietarios durante todo el período experimental. Como se muestra en la Tabla 3, durante los 3 primeros meses no se observan diferencias significativas en el peso corporal e ingesta calórica entre los distintos lotes. Sin embargo, se observó un significativo incremento en el peso corporal ($p<0,05$) y la ingesta calórica ($p<0,05$) al finalizar el período experimental (6 meses) en los animales alimentados con DRS y en los que se administró la semilla de chía con respecto al grupo DC.

3.2. Índice de adiposidad visceral

Al finalizar el período experimental, los animales alimentados con la dieta DRS mostraron un incremento significativo en el peso del tejido adiposo epididimal, retroperitoneal y omental obteniéndose un índice de adiposidad visceral significativamente mayor comparado con el grupo DC. La semilla de chía como fuente de grasa dietaria en la DRS redujo significativamente el peso de los tejidos viscerales mencionados anteriormente, así como también el índice de adiposidad visceral. Los valores obtenidos fueron los siguientes: media ± SEM (n=6): DC 3,70±0,10; DRS 6,30±0,70 y DRS+Chía 4,20±0,10 ($p<0,05$ DC vs DRS y DRS+Chía; $p<0,05$ DRS vs DRS+Chía). La disminución de la adiposidad visceral se acompañó de una reducción significativa del contenido graso de la carcaza: % media ± SEM (n=6), DC 12,1±0,4; DRS 19,3±2,6; DRS+Chía 14,6±1,0 ($p<0,05$ DRS vs DC y DRS+Chía) sin cambios significativos en el peso corporal total como se observa en la Tabla 3.

3.3. Parámetros plasmáticos

Los niveles plasmáticos de triglicéridos, ácidos grasos libres (AGNE) y glucosa fueron significativamente más elevados en los animales alimentados con DRS comparados con el grupo DC. Todos estos parámetros retornaron a los valores observados en el grupo control cuando la semilla de chía sustituyó al aceite de maíz en la dieta DRS. No se observaron diferencias significativas en los niveles de insulina plasmática al final del período experimental entre los 3 grupos experimentales (Tabla 4).

Tabla 3. Peso corporal e ingesta calórica en los animales alimentados con dieta control (DC), dieta rica en sacarosa (DRS) y dieta rica en sacarosa+semilla de chía (DRS+Chía).

	Peso corporal (gr)		Ingesta calórica (Kj/d)	
	3 meses	6 meses	0–3 meses	3–6 meses
DC	394,1±8,5	455,0±7,8b	286,4±11,2	292,0±12,0[b]
DRS	421,9±13,8	512,6±16,0a	292,1±8,3	368,2±9,8[a]
DRS+Chía		496,7±10,1a		364,2±8,7[a]

Los resultados son expresados como media±SEM; n=6. Los valores en cada columna que no comparten la misma letra superescrita son estadísticamente diferentes ($p<0.05$), cuando cada variable es comparada con el test de Newman Keuls.

Tabla 4. Niveles plasmáticos de triglicéridos, ácidos grasos no esterificados (AGNE), glucosa e insulina al finalizar el período experimental en los animales alimentados con dieta control (DC), dieta rica en sacarosa (DRS) y dieta rica en sacarosa+semilla de chía (DRS+Chía).

	DC	DRS	DRS+Chía
Triglicéridos (mM)	0,72±0,03[b]	1,68±0,14[a]	0,70±0,12[b]
AGNE (μM)	312,0±12,0[b]	740,0±8,3[a]	355,0±16,0[b]
Glucosa (mM)	6,4±0,4[b]	8,6±0,2[a]	6,9±0,3[b]
Insulina (μU/mL)	73,2±4,5	76,1±6,0	84,0±8,5

Los resultados son expresados como media ± SEM; n=6. Los valores en cada fila que no comparten la misma letra superescrita son estadísticamente diferentes ($p<0.05$), cuando cada variable es comparada con el test de Newman Keuls.

3.4. Presión sanguínea

Los animales del grupo DRS presentaron un significativo aumento en la presión arterial (sistólica y diastólica) a partir de las 4 semanas desde el inicio del período experimental en comparación con animales del mismo sexo y edad alimentados con DC. La sustitución del aceite de maíz por la semilla de chía en el grupo DRS como fuente de grasa dietaria, a partir de las 4 semanas de ingesta fue capaz de disminuir la presión arterial alcanzando niveles similares al grupo DC al final del período experimental (Fig. 1).

3.5. Contenido de triglicéridos, acilCoA de cadena larga y diacilglicerol músculo cardíaco

La Fig. 2 muestra el contenido de triglicéridos, acilCoA de cadena larga y diacil-

glicerol en los 3 grupos dietarios al finalizar el período experimental. Confirmando datos previos (18, 19), en los animales alimentados con DRS se observa un significativo incremento ($p<0,05$) en el contenido de triglicéridos (A), acilCoA (B) y diacilglicerol (C) respecto del grupo alimentado con dieta control. Cuando se sustituyó la fuente de grasa dietaria, aceite de maíz por la semilla de chía (DRS+Chía) en el grupo DRS a partir de los 3 meses de experimentación y hasta el final del período experimental, el contenido lipídico alcanzó valores similares a los obtenidos para DC.

Figura 1. Evolución de la presión arterial sistólica y diastólica durante todo el período experimental en los animales alimentados con dieta control (DC), dieta rica en sacarosa (DRS) y dieta rica en sacarosa+semilla de chía (DRS+Chía).
Los resultados son expresados como media ± SEM (n=6). *$p<0,05$ DRS vs. DC y DRS+Chía.

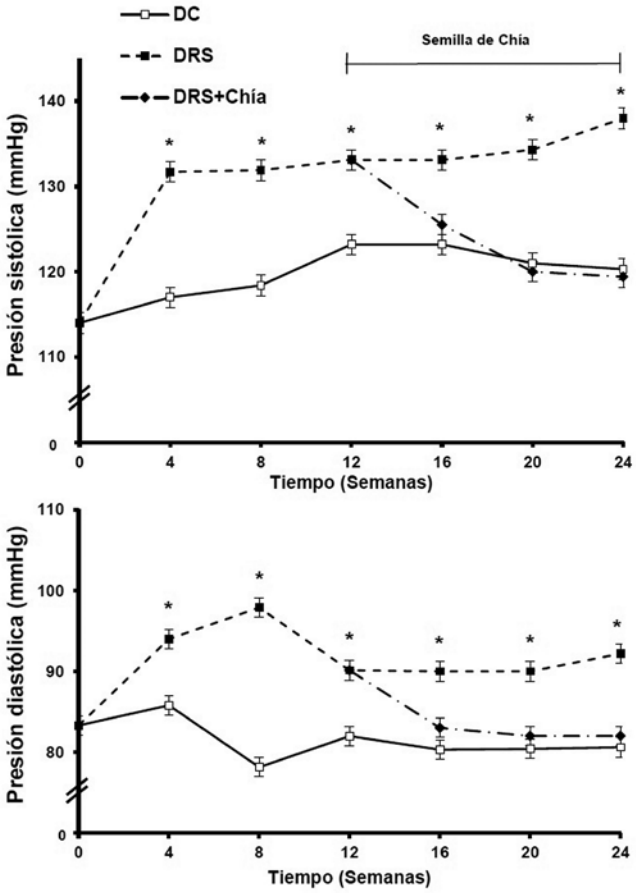
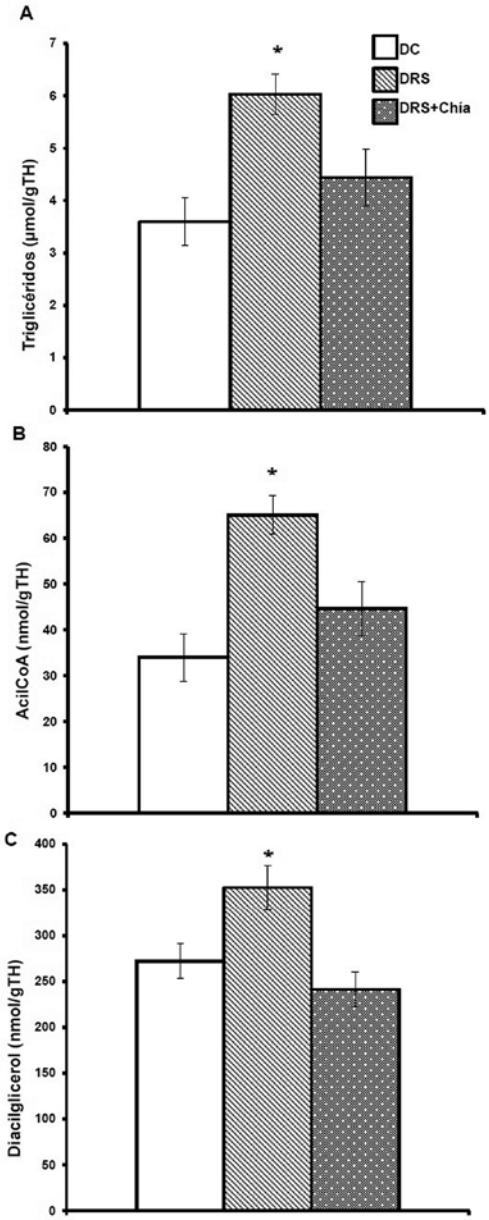


Figura 2. Contenido de triglicéridos (A), acilCoA de cadena larga (B) y diacilglicerol(C) en músculo cardiaco en los animales alimentados con dieta control (DC), dieta rica en sacarosa (DRS) y dieta rica en sacarosa+semilla de chía (DRS+Chía).
Los resultados son expresados como media ± SEM (n=6). *p<0,05 DRS vs. DC y DRS+Chía.



4. Discusión

El objetivo del presente trabajo fue analizar el posible efecto beneficioso de la sustitución del aceite de maíz por la semilla de chía sobre el incremento de lípidos intracelulares en músculo cardíaco y la hipertensión presentes en animales alimentados con DRS por períodos prolongados de tiempo (6 meses). Los resultados alcanzados demuestran que ésta manipulación dietaria fue capaz de i) Normalizar el contenido de triglicéridos, acilCoA y diacilglicerol en el músculo cardíaco ii) Disminuir la hipertensión arterial (sistólica y diastólica) a partir de las 4 semanas de administración de la semilla de chía alcanzando valores similares al grupo control al final del período experimental. Estos efectos se acompañaron de una reducción de la adiposidad visceral y normalización de la dislipidemia y los niveles basales de glucemia.

Los tejidos no adiposos tienen una muy limitada capacidad para almacenar un exceso de grasa si son expuestos a altos niveles de lípidos plasmáticos como generalmente ocurre en situaciones de dislipidemia, obesidad, diabetes, entre otros (28). Al respecto hemos observado en ratas alimentadas crónicamente con DRS que la severa dislipidemia (incremento de triglicéridos y ácidos grasos libres) se acompaña de un significativo incremento del contenido de triglicéridos, acilCoA y diacilglicerol en el músculo cardíaco (18, 19). La hidrólisis intracelular de los triglicéridos a acilCoA puede conducir a un incremento de diacilglicerol y éste último modular la actividad enzimática de la proteina quinasa C – PKC (isoformas β y ε). Un incremento en la actividad PKCs podría contribuir al desarrollo de complicaciones cardiovasculares (29). Al respecto D'Alessandro y col. (19) observaron un incremento de la masa proteica de la fracción de membrana de la PKC ε en corazones de ratas alimentadas crónicamente con DRS.

En el presente trabajo la sustitución de aceite de maíz por semilla de chía como fuente de grasa dietaria en la DRS normalizó la dislipidemia y la homeostasis de la glucosa disminuyendo la disponibilidad de lípidos plasmáticos (triglicéridos y AGNE). Recientemente hemos constatado que la semilla de chía dietaria disminuyó la adiposidad visceral y la elevada lipólisis basal del tejido epididimal en animales alimentados con DRS (30). Utilizando el mismo modelo experimental, Rossi y col. demostraron que ésta manipulación dietaria fue capaz de disminuir la esteatosis hepática y la secreción de VLDL–Tg (31). El menor flujo de lípidos (AGNE y triglicéridos) hacia otros tejidos (por ejemplo, corazón) contribuiría entre otros factores, a la reducción significativa del contenido intracelular de triglicéridos, acilCoA y diacilglicerol del músculo cardíaco. En esta línea, D'Alessandro y col. (19) utilizando el mismo modelo experimental, demostraron que la sustitución del aceite de maíz por aceite de hígado de bacalao (rico en EPA y DHA), redujo los niveles plasmáticos de lípidos normalizando la homeostasis de la glucosa, y revirtió la lipotoxicidad y el alterado metabolismo de la glucosa del músculo cardíaco en los animales alimentados con DRS. En este trabajo no hemos analizado el efecto de la administración de la semilla de chía sobre las vías oxidativas y no oxidativas de la glucosa y alteraciones de las PKC, sin embargo es posible que la normalización de la lipotoxicidad contribuya a un posible mejoramiento de la disfunción cardíaca.

Diferentes estudios en humanos y animales de experimentación han advertido que

el ALA dietario reduce el riesgo de enfermedad cardiovascular y la hipertensión arterial (32–34). Los resultados del presente trabajo muestran que la hipertensión arterial observada en el grupo de animales alimentados con DRS fue completamente normalizada cuando se administró semilla de chía como fuente de grasa dietaria. De manera similar, estudios de Poudyal y col. (35) observaron en ratas alimentadas durante 8 semanas con dietas ricas en fructosa y grasas suplementadas con ALA una significativa reducción de la presión arterial en comparación con los animales que no recibieron este suplemento dietario. Esto se vio acompañado de una mejora en la función cardíaca. Una disminución en la actividad y expresión de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) en aorta, junto una reducción de la presión sistólica, fue también observada en ratas Wistar–Kyoto hipertensas (SHR) alimentadas durante 6 semanas con una dieta en la que el aceite de lino —rico en ALA— fue utilizado como fuente de grasa dietaria (36). Al respecto, Kumar y col. (37) demostraron en estudios *in vitro* un mayor efecto inhibitorio de los ácidos grasos n–3 EPA, ALA y DHA comparado con el ácido linoléico (LA, n–6) sobre la enzima ECA purificada. Por otra parte, en individuos diabéticos que recibieron una terapia convencional, la administración de semilla de chía incrementó los niveles plasmáticos de ALA y EPA, reduciendo la presión sanguínea sistólica y la concentración de proteína C reactiva (34).

Es importante destacar que la semilla de chía contiene un alto porcentaje de fibra soluble en su composición, por lo que no podemos descartar la posible contribución de este componente a los efectos hipolipemiantes de la misma en los animales alimentados con la DRS.

5. Conclusión

En resumen, los resultados alcanzados en este trabajo aportan nuevos datos sobre los efectos beneficiosos de la administración de semilla de chía dietaria sobre la hipertensión y la acumulación de lípidos en músculo cardíaco observadas en nuestro modelo experimental, el cual se asemeja en varios aspectos funcionales, bioquímicos y metabólicos, al síndrome plurimetabólico presente en humanos.

Agradecimientos

El presente estudio fue financiado por UNL y Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica (ANPCyT) subsidios CAI+D 2011 (0058/2011) y PICT#0945/11.

Referencias bibliográficas

1. 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**, 5:1195–1200.

2. Mozaffarian, D. 2011. Omega–3 fatty acids and cardiovascular disease. Effects on risk factors, molecular pathways, and clinical events. J. Am. Coll. Cardiol. **58**, 20:2047–2067.

3. Lavie, C. J.; Milani, R. V.; Mehra, M.; Ventura, H. O. 2009. Omega–3 polyunsaturated fatty acids and cardiovascular diseases. J. Am. Coll. Cardiol. **54**, 7:585–594.

4. Lombardo, Y. B.; Chicco, A. 2006. Effects of dietary polyunsaturated n–3 fatty acids on dyslipidemia and insulin resistance in rodents and humans. A review. J. Nutr. Biochem. **17**, 1:1–13.

5. Ayerza, R. 2009. The seed's protein and oil content, fatty acid composition, and growing cycle length of a single genotype of chia (Salvia hispanica L.) as affected by environmental factors. J. Oleo Sci. **58**, 7:347–354.

6. De Lorgeril, M.; Renaud, S.; Mamelle, N.; Salen, P.; Martin, J. L.; Monjaud, I. 1994. Mediterranean alpha–linolenic acid–rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. Lancet **343**, 8911:1454–1459.

7. 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**, 21:3232–3238.

8. Djousse, L.; Arnett, D. K.; Carr, J. J. 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**, 22:2921–2926.

9. Ayerza, R.; Coates, W. 2005. Ground chia seed and chia oil effects on plasma lipids and fatty acids in the rat. Nutr. Res. **25**, 11:995–1003.

10. Ayerza, R.; Coates, W. 2007. Effect of dietary α–linolenic fatty acid derived from chia when fed as ground seed, whole seed and oil on lipid content and fatty acid composition of rat plasma. Ann. Nutr. Metab. **51**, 1:27–34.

11. Poudyal, H.; Panchal, S. K.; Waandersb, J.; Wardc, L.; Browna, 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**, 2:153–162.

12. Wei, Y.; Wang, D.; Topczewski, F.; Pagliassotti, M. J. 2007. Fructose–mediated stress signaling in the liver: implications for hepatic insulin resistance. J. Nutr. Biochem. **18**, 1:1–9.

13. Chen, G.; Huang, C.; Chang, M.; Chen, C.; Chen, S.; Huang,C.; Chao, P. 2011. Two unhealthy dietary habits featuring a high fat content and a sucrose–containing beverage intake, alone or in combination, on inducing metabolic syndrome in Wistar rats and C57BL/6J mice. Metabolism **60**, 2:155–164.

14. Selenscig, D.; Rossi, A.; Chicco, A.; Lombardo, Y. B. 2010. Increased leptin storage with altered leptin secretion from adipocytes of rats with sucrose–induced dyslipidemia and insulin resistance: effect of dietary fish oil. Metabolism **59**, 6:787–795.

15. 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**, 1:127–133.

16. Wang, Y. H.; Ho, H.; Hoffman, B. B.; Reaven, G. M. 1987. Fructose–induced insulin resistance and hypertension in rats. Hypertension **10**, 5:512–516.

17. 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**, 1:30–37.

18. Chicco, A.; Soria, P.; 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**, 9:397–403.

19. D'Alessandro, M. E.; Chicco, A.; Lombardo, Y. B. 2008. Dietary fish oil reverses lipotoxicity, altered glucose metabolism, and nPKCε translocation in the heart of dyslipemic insulin–resistant rats. Metabolism **57**, 7:911–919.

20. Laurell, S. 1966. A method for routine determination of plasma triglycerides. Scand. J. Clin. Lab. Invest. **18**, 6:668–672.

21. Waco Chemical. Acyl–CoA synthethase (ACS) acyl–CoA oxidase (ACOD). Method for the quantitative determination of nonesterified fatty acids in serum. Meus (Germany): Waco Chemical.

22. Bergmeyer, H. U. 1974. Methods for determination of metabolites. En: Bergmeyer, H. U. (Ed.), "Methods of enzymatic analysis". 2da. ed. New York: Academic Press, 1100–2110.

23. Herbert, V.; Lan, K. S.; Gottlieb, C. H.; Bleicher, S. 1965. Coated charcoal immunoassay of insulin. J. Clin. Endocrinol. Metab. **25**, 10:1375–1384.

24. Jeyakumar, S. M.; Vajreswari, A.; Giridharan, N. 2006. Chronic dietary vitamin A supplementation regulates obesity in an obese mutant WNIN/Ob rat model. Obesity **14**, 1:52–59.
25. Lowenstein, J. M. 1969. En: Lowenstein, J. M. (Ed.). "Methods in enzymology". New York: Academic Press, **13**, 450–468.
26. Schmitz–Peiffer, C.; Browne, C. L.; Oakes, N. D.; Watkinson, A.; Chisholm, D. J.; Kraegen, E. W. 1997. Alterations in the expression and cellular localization of protein kinase C isozymes ε and θ are associated with insulin resistance in skeletal muscle of the high–fat fed rats. Diabetes **46**, 2:169–178.
27. Snedecor G. W. P.; Cochran W. G. 1967. "Statistical methods". Ames (Iowa): Iowa University Press; 339–350.
28. Unger, R. H.; Zhou, Y.; Orci, L. 1999. Regulation of fatty acid homeostasis in cells: Novel role of leptin. Proc. Natl. Acad. Sci. **96**, 5:2327–2332.
29. Idris, I.; Gray, S.; Donnelly, R. 2001. Protein kinase C activation: isozymespecific effects on metabolism and cardiovascular complications in diabetes. Diabetología. **44**, 6:659–673.
30. Oliva, M. E.; Ferreira, M. R.; Chicco, A.; Lombardo, Y. B. 2013. Dietary Salba (Salvia hispanica 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, Leukotrienes and Essential Fatty Acids. **89**, 5:279–289.
31. Rossi, A. S.; Oliva, M. E.; Ferreira, M. R.; Chicco, A.; Lombardo, Y. B. Dietary chia seed induced changes in hepatic transcription factors and their target lipogenic and oxidative enzyme activities in dyslipidaemic insulin–resistant rats. 2013. B. J. Nutr. **109**, 9:1617–1627.
32. Poudyal, H.; Panchal, S. K.; Diwan, V.; Brown, L. 2011. Omega–3 fatty acids and metabolic syndrome: effects and emerging mechanisms of action. Prog. Lipid. Res. **50**, 4:372–387.
33. 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**, 12:E1472–E82.
34. Vuksan, V.; Whitham, D.; Sievenpiper, J. L.; Jenkins, A. L.; Rogovik, A. L.; Bazinet, R. P. 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**, 11:2804–10.
35. Poudyal, H.; Kumar, S. A, Iyer, A.; Waanders, J.; Ward, L. C.; Brown, L. 2013. Responses to oleic, linoleic and α–linolenic acids in high–carbohydrate, high–fat diet–induced metabolic syndrome in rats. J. Nutr. Biochem. **24**, 7:1381–1392.
36. Ogawa, A.; Suzuki, Y.; Aoyama, T.; Takeuchi, H. 2009. Effect of dietary alpha–linolenic acid on vascular reactivity in aorta of spontaneously hypertensive rats. J. Oleo Sci. **58**, 5:221–225.
37. Kumar, K. V.; Das, U. N. Effect of cis–unsaturated fatty acids, prostaglandins, and free radicals on angiotensin–converting enzyme activity in vitro. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. **214**, 4:374–379.