

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO
FACULDADE DE NUTRIÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO, ALIMENTOS E
METABOLISMO

INFLUÊNCIA DE UMA DIETA NORMOLIPÍDICA À BASE DE ÓLEO DE COCO
SOBRE O PERFIL SÉRICO E HEPÁTICO DE ÁCIDOS GRAXOS E SUA RELAÇÃO
COM A SENSIBILIDADE À INSULINA

Cuiabá-MT

2022

FACULDADE DE NUTRIÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO, ALIMENTOS E
METABOLISMO

INFLUÊNCIA DE UMA DIETA NORMOLIPÍDICA À BASE DE ÓLEO DE COCO
SOBRE O PERFIL SÉRICO E HEPÁTICO DE ÁCIDOS GRAXOS E SUA RELAÇÃO
COM A SENSIBILIDADE À INSULINA

HIGO OLIVEIRA INOCÊNCIO

Orientadora: Prof^a Dra. Marise Auxiliadora de Barros Reis

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição, Alimentos e Metabolismo, Faculdade de Nutrição, da Universidade Federal de Mato Grosso, campus de Cuiabá como requisito final para obtenção do título de Mestre em Nutrição, Alimentos e Metabolismo.

Área de concentração: Nutrição

Linha de pesquisa: Alimentos e Metabolismo.

Cuiabá-MT

2022

72
73
74
75
76
77
78
79
80

81
82
83
84
85
86
87

Dados Internacionais de Catalogação na Fonte.

I58i INOCENCIO, Higo Oliveira.
INFLUÊNCIA DE UMA DIETA NORMOLIPÍDICA À BASE DE
ÓLEO DE COCO SOBRE O PERFIL SÉRICO E HEPÁTICO DE
ÁCIDOS GRAXOS E SUA RELAÇÃO COM A SENSIBILIDADE À
INSULINA / Higo Oliveira INOCENCIO. -- 2022
56 f. ; 30 cm.

Orientadora: Marise Auxiliadora de Barros Reis.
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Mato Grosso,
Faculdade de Nutrição, Programa de Pós-Graduação em Nutrição,
Alimentos e Metabolismo, Cuiabá, 2022.
Inclui bibliografia.

1. Óleo de coco. 2. ácidos graxos de cadeia média. 3. ácidos graxos
essenciais. 4. resistência à insulina. 5. fibrose. I. Título.

88 Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a)
89 autor(a).

90 **Permitida a reprodução parcial ou total, desde que citada a fonte.**



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO

PRÓ-REITORIA DE ENSINO DE PÓS-GRADUAÇÃO

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO, ALIMENTOS E
METABOLISMO

FOLHA DE APROVAÇÃO

**TÍTULO: "INFLUÊNCIA DE UMA DIETA NORMOLIPÍDICA À BASE DE ÓLEO
DE COCO SOBRE O PERFIL SÉRICO E HEPÁTICO DE ÁCIDOS GRAXOS E SUA
RELAÇÃO COM A SENSIBILIDADE À INSULINA"**

AUTOR: MESTRANDO HIGO OLIVEIRA INOCÊNCIO

Dissertação defendida e aprovada em **16 de FEVEREIRO** de **2022**.

COMPOSIÇÃO DA BANCA EXAMINADORA


1. Presidente Banca / Orientadora Doutora Marise Auxiliadora de Barros Reis
Instituição: UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO


2. Examinadora Externa Doutora Valéria Ernestânia Chaves
Instituição: UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO JOÃO DEL REY

121
122 **3. Examinadora Externa Doutora Marciane Milanski**

123 **Instituição: UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS**
124

125 **4. Examinadora Suplente Doutora Mayara Peron Pereira**

126 **Instituição: UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO**
127
128

129 **CUIABÁ, 16/02/2022.**
130



Documento assinado eletronicamente por **Valéria Ernestânia Chaves, Usuário Externo**, em 16/02/2022, às 14:01, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **MARISE AUXILIADORA DE BARROS REIS, Coordenador(a) do Programa de Pós- Graduação em Nutrição, Alimentos e Metabolismo - FANUT/UFMT**, em 16/02/2022, às 15:23, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Marciane Milanski Ferreira, Usuário Externo**, em 16/02/2022, às 16:15, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.ufmt.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_ace_sso_externo=0, informando o código verificador **4367739** e o código CRC **ED8A6198**.

162

163
164
165
166
167
168
169
170
171
172
173
174
175
176
177
178

179
180
181
182
183
184
185
186

187
188

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS.....	7
LISTA DE TABELAS.....	9
LISTA DE FIGURAS	10
RESUMO.....	12
1 REVISÃO DE LITERATURA.....	16
2 REFERÊNCIAS.....	24
3 OBJETIVOS	32
3.1 Objetivo geral	32
3.2 Objetivos específicos	32
4 ARTIGO.....	33
INTRODUÇÃO.....	38
MATERIAL E MÉTODOS.....	38
RESULTADOS	42
DISCUSSÃO.....	55
REFERÊNCIAS	59

189 **LISTA DE ABREVIATURAS (LIST OF ABBREVIATIONS)**

190

191	AA	Ácido araquidônico
192	AG	Ácido graxo
193	AGS	Ácido graxo saturado
194	ALA	Alfa-linolênico
195	ALT	Alanina aminotransferase
196	APOA-1	Apolipoproteína A1
197	APOB	Apolipoproteína B
198	CHREBP	<i>Carbohydrate responsive element binding protein</i>
199	CPT1	Palmitoilcarnitina transferase-1
200	DCV	Doenças cardiovasculares
201	DHA	Docosaexanoico
202	DM2	Diabetes mellitus tipo 2
203	EPA	Eicosapentaenoico
204	GLUT 4	Transportador de glicose tipo 4
205	HDL	Lipoproteína de alta densidade
206	HOMA-IR	Índice homa
207	IL-6	Interleucina 6
208	IRS-1	Substrato do receptor de insulina 1
209	ITT	Teste de tolerância à insulina
210	LA	Ácido linoleico
211	LCFAs	Ácidos graxos de cadeia longa
212	LDL	Lipoproteína de baixa densidade
213	LPL	Lipase lipoproteica
214	LTB4	Leucotrienos B4
215	LTB5	Leucotrienos B5
216	MCFAs	Ácidos graxos de cadeia média
217	MCT	Triglicerídeo de cadeia média
218	mRNA	RNA mensageiro
219	NAFLD	Esteatose hepática gordurosa não alcoólica
220	OC	Óleo de coco
221	PCR	Proteína C reativa

222	PGE3	Prostaglandinas 3
223	PPAR- α	<i>Peroxisome proliferator-activated receptor alpha</i>
224	RBD	Refinado, branqueado e desodorizado
225	SCD	Estearoil-CoA dessaturase
226	SCFAs	Ácidos graxos saturados de cadeia curta
227	SFA	Ácidos graxos saturados
228	TG	Triglicerídeos
229	TNF-alfa	Fator de necrose tumoral alfa
230	TRANS	Ácidos graxos insaturados na configuração trans
231	VCO	Óleo de coco virgem

232

233

234

235

236

237

238

239

240

241

242

243

244

245

246

247

248

249 **LISTA DE TABELAS**

250 Tabela 1. Composição das dietas experimentais (g/kg) controle (SO), óleo de soja + óleo de
251 coco (SO + CO) e óleo de coco (CO). Página 39.

252 Tabela 2. Peso corporal inicial e final, ingestão alimentar, razão de eficiência alimentar, peso
253 absoluto e relativo do fígado, gordura hepática absoluta e relativa de ratos mantidos com
254 dietas controle (SO), óleo de soja + óleo de coco (SO + CO) e óleo de coco (CO). Página 43.

255 Tabela 3. Composição de ácidos graxos das dietas dos grupos controle (C), misto (SO + CO)
256 e óleo de coco (CO). Página 44.

257 Tabela 4. Composição de ácidos graxos séricos em ratos dos grupos controle (C), misto (SO +
258 CO) e óleo de coco (CO). Página 46.

259 Tabela 5. Composição de ácidos graxos hepáticos em ratos dos grupos controle (C), misto
260 (SO + CO) e óleo de coco (CO). Página 47.

261 Tabela 6. Efeito do óleo de soja (grupo SO, 70g/Kg), óleo de soja + coco (grupo SO + CO, 35
262 g/kg de óleo de soja e 35 g/kg de óleo de coco) e do óleo de coco (grupo CO, 70 g/kg) na
263 estrutura tecidual do fígado. Página 55.

264

265

266

267

268

269

270

271

272

273

274

275

276

277 LISTA DE FIGURAS

278

279 Figura 1. Concentrações de glicose (A) e insulina no sangue (B) e Homa-IR (C) de ratos
280 mantidos em dietas com óleo de soja (SO), óleo de soja + óleo de coco (SO + CO) ou óleo de
281 coco (CO) (n = 6 ratos do grupo SO e n = 5 ratos dos grupos SO + CO e CO). Os valores
282 médios com diferentes letras sobrescritas foram significativamente diferentes ($P < 0,05$).

283 Pagina 51.

284 Figura 2. Concentrações de alanina aminotransferase (ALT) (D), aspartato aminotransferase
285 AST (E), proteína C-reativa ultrassensível (PCR) (F) e triglicerídeos (TG) (G) séricos de ratos
286 mantidos em dietas com óleo de soja (SO), óleo de soja + óleo de coco (SO + CO) ou óleo de
287 coco (CO) (n = 6 ratos do grupo SO e n = 5 ratos dos grupos SO + CO e CO). Os valores
288 médios com diferentes letras sobrescritas foram significativamente diferentes ($P < 0,05$).

289 Pagina 51.

290 Figura 3. Conteúdo proteico de palmitoilcarnitina transferase-1 (CPT1) (A), receptor ativado
291 por proliferadores peroxissomais tipo α (PPAR- α) (B), estearoil-CoA dessaturase 1 (SCD1)
292 (C) e proteína quinase A (PKA) (D) de ratos mantidos em óleo de soja (grupo SO), óleo de
293 soja + óleo de coco (SO + CO) ou óleo de coco (CO) dietas (n = 6 ratos do grupo SO e n = 5
294 ratos dos grupos SO + CO e CO). Os valores médios com diferentes letras sobrescritas foram
295 significativamente diferentes ($P < 0,05$). Pagina 52.

296 Figura 4. Conteúdo proteico de glicogênio sintase quinase (GSK) (A) e fosfoenolpiruvato
297 carboxicinase (PEPCK) (B) de ratos mantidos em dieta de óleo de soja (grupo SO), óleo de
298 soja + óleo de coco (SO + CO) ou óleo de coco (CO) (n = 6 ratos do grupo SO e n = 5 ratos
299 dos grupos SO + CO e CO). Os valores médios com diferentes letras sobrescritas foram
300 significativamente diferentes ($P < 0,05$). Pagina 53.

301 Figura 5. Avaliação da arquitetura do fígado de ratos mantidos em óleo de soja (SO), óleo de
302 soja + óleo de coco (SO + CO) e óleo de coco (CO). (A) Grupo SO apresentando arquitetura
303 normal dos hepatócitos e do espaço porta. (B) Grupo SO + CO, apresentando estrutura normal
304 (cabeça de seta). (C) Grupo tratado com óleo de coco (CO), apresentando um aumento no
305 número de vasos na região do espaço porta (cabeça de seta). (D-E) Análise do colágeno 3 não
306 evidenciou alterações nos três grupos. (F) Grupo SO e (H) grupo SO + CO evidenciando
307 colágeno 1 ao redor da veia centro lobular (seta). (I) Grupo CO apresentando maior acúmulo
308 de colágeno 1 ao redor da veia centro lobular. (J) Grupo SO não apresentou acúmulo de
309 glicogênio. (K) Grupo SO+CO apresentou pouca reserva de glicogênio (setas). (L) Grupo

tratado com óleo de coco (CO) apresentou maior reserva de glicogênio (setas). Coloração: (A-C) Hematoxilina e eosina, (D-F) Reticulina, (G-I) Sirius red e (J-L) PAS. Barra = 50 µm.

Pagina 54.

RESUMO

Introdução: O consumo crescente de óleo de coco deve-se, em parte, à sua composição em ácidos graxos de cadeia média, os quais são vistos como seguros e que, supostamente, resultariam em benefícios à saúde. No entanto, é um óleo também rico em ácidos graxos saturados (AGS) e pobre em ácidos graxos mono e poli-insaturados e isento de ácidos graxos essenciais. O excesso de AGS e a deficiência de mono e poli-insaturados contribuem para a patogênese da resistência à insulina, inflamação e esteatose hepática não alcoólica. **Objetivo:** Avaliar a influência de uma dieta normolipídica à base de óleo de coco sobre o perfil sérico e hepático de ácidos graxos (AG) e sua relação com a sensibilidade à insulina em ratos. **Métodos:** Ratos Wistar macho, com idade inicial de 30 dias de vida, foram distribuídos aleatoriamente entre três grupos: SO, SO + CO e CO, formados de animais alimentados, respectivamente, com uma dieta AIN-93G, à base de óleo de soja (SO, 70 g/kg); dieta contendo a mistura de óleo de soja (35 g/kg) e óleo de coco (35 g/kg) (SO + CO); e dieta à base de óleo de coco (CO, 70 g/kg) durante 60 dias. Aos 90 dias de vida, foram determinados indicadores da sensibilidade à insulina e marcadores inflamatórios (Glicemia, Insulina, HOMA-IR, AST, ALT e PCR), o conteúdo proteico de PEPCK, GSK, SCD-1, PPAR-alfa e CPT-1, análise histológica do fígado e o perfil sérico e hepático de ácidos graxos, assim como a porcentagem de ácidos graxos nas dietas. **Resultados:** A dieta CO apresentou alta porcentagem de AGS (93%), principalmente ácido láurico (40,4% dentre os AG cadeia média) e mirístico (20,94% dentre os AG cadeia longa). As dietas CO e SO + CO assemelharam-se quanto à predominância de ácido láurico (40,4% e 23,8%, respectivamente) e mirístico (20,9% e 11,8%, respectivamente) e baixa concentração de ácido oleico (5,9% e 14,9%, respectivamente). Foi observada a deficiência de AG essenciais na dieta CO e isto refletiu na presença de hidromel no soro e fígado dos animais desse grupo. Em adição, o grupo CO apresentou altas concentrações séricas de gorduras saturadas e MUFAS e baixa concentrações de PUFAS, especialmente os ácidos esteárico, elaídico e hidromel. No grupo SO+CO as concentrações séricas dos ácidos esteárico e elaídico foram semelhantes ao grupo CO. A ingestão alimentar total foi maior no grupo CO em relação aos grupos SO e SO + CO. A gordura hepática absoluta e relativa foi menor nos grupo CO em comparação a SO e SO + CO, enquanto o TG sérico foi maior no grupo CO em relação ao SO e o grupo SO + CO não diferiu dos demais. A glicemia não diferiu entre os grupos, mas a insulinemia foi menor no grupo CO em comparação ao SO+CO e ambos não diferiram do grupo SO. O maior HOMA-IR foi observado no grupo SO+CO, enquanto os grupos CO e SO foram semelhantes entre si.

ALT e PCR foram maiores no grupo SO+CO em relação ao SO, e o grupo CO não diferiu desses dois grupos. O nível proteico de SCD1 foi menor em CO em comparação aos demais, enquanto a glicogênio sintetase foi menor no grupo SO+CO do que no SO e ambos foram iguais ao grupo CO. O grupo SO+CO não apresentou alterações na arquitetura do fígado. Por outro lado, os animais tratados com óleo de coco apresentaram um aumento no número de vasos na região do espaço porta, acúmulo de fibras colágenas do tipo 1, bem como aumento da reserva de glicogênio. **Conclusão:** A dieta CO resultou em processo inflamatório hepático intenso, possivelmente devido ao excesso de ácidos graxos saturados séricos e ausência de ácidos graxos essenciais no soro e fígado, que culminaram em lesão do tecido sem a presença da resistência à insulina. A presença de ácidos graxos essenciais no grupo SO+CO parece ter amenizado o processo inflamatório retardando o desarranjo da estrutura do fígado, entretanto, sem protegê-lo dos efeitos da resistência hepática à insulina.

Palavras-chave: óleo de coco, ácidos graxos de cadeia média, ácidos graxos essenciais, resistência à insulina e fibrose.

ABSTRACT

Introduction: The increasing consumption of coconut oil is due, in part, to its composition in medium-chain fatty acids, which are seen as safe and which, supposedly, would result in health benefits. However, it is an oil that is also rich in saturated fatty acids (SFA) and poor in mono and polyunsaturated fatty acids and free from essential fatty acids. The excess of SFA and the deficiency of mono- and polyunsaturated fats contribute to the pathogenesis of insulin resistance, inflammation and nonalcoholic fatty liver. **Objective:** To evaluate the influence of a normolipid diet based on coconut oil on the serum and hepatic profile of fatty acids (FA) and its relationship with insulin sensitivity in rats. **Methods:** Male Wistar rats, with an initial age of 30 days, were randomly assigned to three groups: SO, SO + CO and CO, formed from animals fed, respectively, with an AIN-93G diet, based on soybean oil. (SO, 70 g/kg); diet containing a mixture of soybean oil (35 g/kg) and coconut oil (35 g/kg) (SO + CO); and diet based on coconut oil (CO, 70 g/kg) for 60 days. At 90 days of life, indicators of insulin sensitivity and inflammatory markers (Glycemia, Insulin, HOMA-IR, AST, ALT and CRP), the protein content of PEPCK, GSK, SCD-1, PPAR-alpha and CPT- 1, histological analysis of the liver and the serum and liver fatty acid profile, as well as the percentage of fatty acids in the diets. **Results:** The CO diet showed a high percentage of SFA (93%), mainly lauric acid (40.4% among medium chain GA) and myristic (20.94% among long chain GA). The CO and SO + CO diets were similar regarding the predominance of lauric acid (40.4% and 23.8%, respectively) and myristic (20.9% and 11.8%, respectively) and low concentration of oleic acid. (5.9% and 14.9%, respectively). A deficiency of essential FA in the CO diet was observed and this reflected in the presence of mead in the serum and liver of the animals in this group. In addition, the CO group showed high serum concentrations of saturated fats and MUFAS and low concentrations of PUFAS, especially stearic, elaidic and mead acids. In the SO+CO group, the serum concentrations of stearic and elaidic acids were similar to the CO group. Total food intake was higher in the CO group compared to the SO and SO + CO groups. Absolute and relative liver fat were lower in the CO group compared to SO and SO + CO, while serum TG was higher in the CO group compared to SO and the SO + CO group did not differ from the others. Blood glucose did not differ between the groups, but insulinemia was lower in the CO group compared to SO+CO and both did not differ from the SO group. The highest HOMA-IR was observed in the SO+CO group, while the CO and SO groups were similar to each other. ALT and CRP were higher in the SO+CO group compared to the SO, and the CO group did not differ from these two groups. The protein level of SCD1 was lower in CO compared to the others, while glycogen synthetase was lower in the SO+CO group than

in the SO and both were equal to the CO group. The SO+CO group showed no changes in liver architecture. On the other hand, animals treated with coconut oil showed an increase in the number of vessels in the portal space region, accumulation of type 1 collagen fibers, as well as an increase in glycogen reserve. **Conclusion:** The CO diet resulted in an intense hepatic inflammatory process, possibly due to the excess of serum saturated fatty acids and absence of essential fatty acids in serum and liver, which culminated in tissue damage without the presence of insulin resistance. The presence of essential fatty acids in the SO+CO group seems to have attenuated the inflammatory process, delaying the derangement of the liver structure, however, without protecting it from the effects of hepatic insulin resistance.

Keywords: coconut oil, medium chain fatty acids, essential fatty acids, insulin resistance and fibrosis.

1 REVISÃO DE LITERATURA

O coco (*cocos nucifera* L.) é a principal fonte de gordura dietética no Sul e Sudeste Asiático. Em 1920, descobriram a composição nutricional do óleo de coco (OC), com características interessantes comparados aos óleos existentes, sobretudo, a composição dos ácidos graxos saturados (SFAs) (82%) da gordura total (MARINA et al., 2009). O OC é habitualmente mais consumido em regiões tropicais e regiões sub-tropicais e, portanto, seus maiores produtores e exportadores são Filipinas, Indonésia e Índia (SANTOS et al., 2019; WALLACE, 2018)

Durante a fabricação do OC, os grânulos do coco seco são triturados para a extração do óleo e, posteriormente, refinado, branqueado e desodorizado (RBD), removendo porções dos compostos fenólicos no refinamento, sendo usado especialmente em frituras. Por outro lado, para produção do óleo de coco virgem (OCV), o caroço do coco úmido é pressionado para espremer o óleo e o leite de coco e, posteriormente, separando-os (WALLACE, 2018).

O OC ganhou força na comercialização por ser um óleo vegetal rico em ácidos graxos de cadeia média (MCFAs), os quais são vistos como seguros e que, supostamente, resultariam em benefícios à saúde como a redução do tecido adiposo, efeitos termogênicos, melhora no perfil lipídico, especialmente, HDL-c (BHAVSAR; ST-ONGE, 2016; ST-ONGE; JONES, 2002; SWIFT et al., 1990; WALLACE, 2019).

As vantagens encontradas no OC são devido à alta resistência de oxidação e polimerização pelo grau de saturação, tornando-o mais estável ao cozimento e armazenamento de longo prazo, porém seu ponto de fumaça é baixo, de modo que produzirá substâncias carcinogênicas com o uso prolongado em altas temperaturas (BOEMEKE et al., 2015; EYRES et al., 2016; YOUNG et al., 1983).

Cerca de 95% gordura dietética é composta por triacilglicerol (uma molécula de glicerol com capacidade para acilação de três ácidos graxos) e tem sido comumente relacionada ao aumento da prevalência da obesidade. Porém, todos os ácidos graxos (AGs) existentes não são iguais em relação aos efeitos metabólicos e fisiológicos (BABAYAN, 1987; RISERUS; WILLETT; HU, 2009). Estes efeitos diferem quando os AGs são classificados de acordo com o seu comprimento da cadeia de hidrocarboneto, divididos em ácidos graxos de cadeia curta (SCFAs, 2-6 carbonos), média (MCFAs, 8-12 carbonos) e longa (LCFAs, >12 carbonos). Além disso, podem ser classificados como SFAs, monoinsaturados (MONO) e poliinsaturados (POLI), contendo, nenhuma ligação dupla, uma ligação dupla e

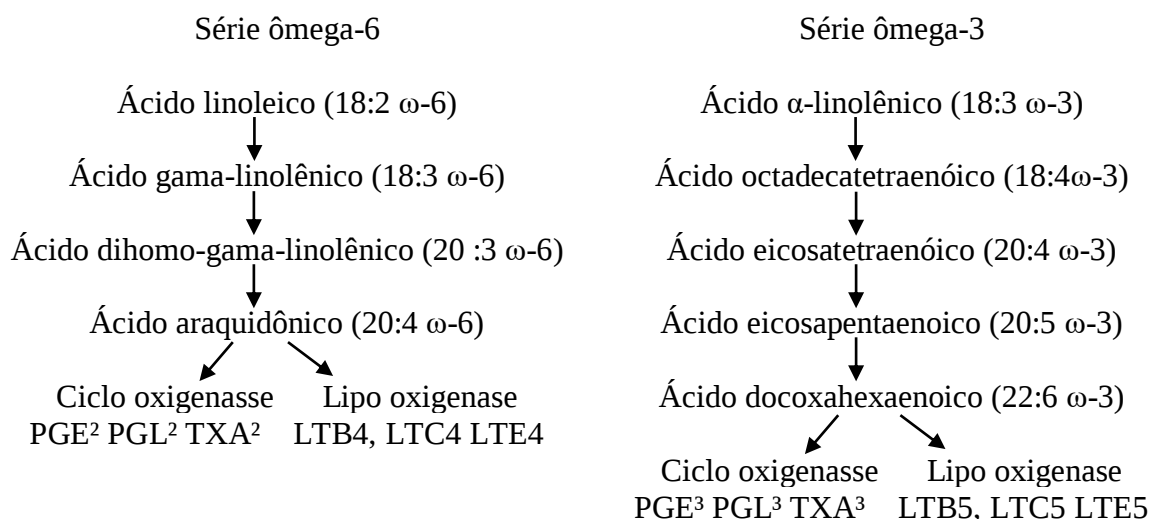
duas ou mais ligações duplas, respectivamente (WALLACE, 2019). Estes AGs são compostos por uma cadeia de hidrocarboneto com o grupo metil (CH₃) em uma extremidade e um grupo ácido carboxílico (COOH) em outra, e a posição da dupla ligação contada a partir da extremidade do grupo metil, é chamado de ômega (ω) seguido da numeração do carbono (ω -3, ω -6, ω -9). Portanto, se o AG é identificado como 18:2 ω -6, o primeiro numero é dado para o total de carbonos na cadeia, o número após os dois pontos é referente à quantidade de ligações duplas e a localização da primeira ligação dupla contando a partir da extremidade do grupo metil é dado pelo número após o ω . (BHAVSAR; ST-ONGE, 2016; JUDGE; DODD, 2020). As principais classes de AGs são mostradas na Tabela 1.

Tabela 1. Principais classes de ácidos graxos.

Família	Ácidos graxos	Fórmula
Saturados	Palmitico	C 16:0
	Esteárico	C 18:0
Ômega-9	Oleico	C 18:1
Ômega-6	Linoleico	C 18:2
	Araquidônico	C 20:4
Ômega-3	α -Linolênico (ALA)	C 18:3
	Eicosapentaenoico (EPA)	C 20:5
	Docosahexaenoico (DHA)	C 22:6

Dentre os ácidos graxos insaturados, os AGs essenciais linoleico e α -linolênico, não podem ser sintetizados pelo organismo e devem ser adquiridos pela dieta. São essenciais porque os humanos não possuem as enzimas dessaturases, as quais incorporam ligações duplas no carbono 12 e 15 para a formação dos AGs citados. Conforme descrito na Figura 1, as cadeias de AGs também podem ser alongadas pela adição de dois carbonos na extremidade do ácido carboxílico. O ácido linoleico (C 18:2 ω -6) pode ser convertido para ácido araquidônico (C20:4 ω -6) por meio da alongação e dessaturação, chamado de caminho ω -6. Do mesmo modo, o ácido α -linolênico (C18:3 ω -3) pode ser convertido em EPA (C20:5 ω -3) e DHA (C22:6 ω -3) por meio do caminho ω -3 (MOZAFFARIAN et al., 2005; DJURICIC; CALDER, 2021).

Figura 1. Metabolismo de ácidos graxos das séries ômega-3 e ômega-6.



Prostaglandinas: PGE e PGL; Tromboxanos: TXA; Leucotrienos: LTB, LTC e LTE.

Esta via produz vários compostos biologicamente ativos a partir da ciclo-oxigenase e lipo-oxigenase, chamados de eicosanoides (prostaglandinas, prostaciclina, tromboxanos e leucotrienos), os quais possuem efeitos fisiológicos distintos. O ácido araquidônico produz eicosanoides das séries 2 e 4 (prostaglandina-2, tromboxano-2 e leucotrieno-4), os quais são pro-arrítmico, ativador plaquetário, vasoconstritor e pro-inflamatório. Por outro lado, o EPA sintetiza eicosanoides das séries 3 e 5 (prostaglandina-3, leucotrieno-5 e tromboxanos-3), os quais são anti-inflamatórios, anti-arrítmicos, vasodilatador e inibidor plaquetário (HEIRD; LAPILLONNE, 2005; CHRISTIE; HARWOOD, 2020).

Os eicosanóides são sintetizados por plaquetas e por células endoteliais da parede dos vasos para modular os processos de coagulação e inflamação, respectivamente. Portanto, o balanço na produção das prostaglandinas e leucotrienos por meio do consumo das duas séries de ácidos graxos (ômega-3 e ômega-6) pode garantir a homeostase dos processos citados. (HARRIS et al., 2008; CALDER, 2020). Os ácidos alfa-linolênico e linoleico competem pela mesma enzima para sintetizar os respectivos produtos e, portanto, a predominância de cada um irá determinar o estado pró/anti-inflamatório e trombótico/antitrombótico.

Entre os ômegas, o ômega-9 (oleico) é o mais encontrado na natureza, especialmente no óleo de oliva e canola. Na série ômega-6, o ácido linoleico é o poli-insaturado mais abundante e, em seguida, o araquidônico. Estes, juntamente com o alfa-linolênico, são encontrados nos óleos de linhaça e soja. Quanto aos EPA e DHA, suas fontes são os peixes de águas muito frias e profundas (INNIS et al., 1995; IVANA, 2021).

A conversão de ômega-6 (LA) em araquidônico e ômega-3 (ALA) em EPA ainda é muito debatida na literatura. Embora vários pesquisadores recomendem o aumento no consumo de ômega-3, outros sugerem uma diminuição no consumo de ômega-6. Porém, sabe-se que ômega-6 também confere proteção contra doenças cardiovasculares, por isso, a mudança das gorduras animais e das saturadas por óleos vegetais (óleo de soja e canola) e peixes (pelo menos duas vezes na semana), atingindo 1g/dia ou 0,5g/dia de EPA/DHA para pessoas com e sem doenças preexistentes, fornecendo uma relação adequada de ômega-3/ômega-6 (GRIFFIN, 2008; BERNASCONI et al., 2021). De acordo com a Dietary Reference Intakes (DRI), as recomendações para adultos da ingestão de ácido linoleico e alfa linolênico devem ser de 17g/dia e 1,6g/dia para homens e 12g/dia e 1,1g/dia para mulheres, respectivamente (TRUMBO, 2002). Além disso, não há um consenso na literatura sobre o valor da razão de ômega-6/ômega-3, mas a sociedade americana do coração recomenda que a ingestão de ômega-6 seja pelo menos 5-10 % do valor energético total (HARRIS et al., 2009).

Em relação à composição, o OC é rico em SFAs (82%), com predominância em ácido caprílico, láurico e mirístico (6,8%, 41,8% e 16,6%, respectivamente), seguido de MONO e POLI (6,3% e 1,7%, respectivamente), sendo conhecido popularmente como óleo láurico (EYRES et al., 2016; HUNTER et al., 2010). Ademais, o OCV também apresenta outros nutrientes, como fosfolípidos, tocoferol e constituintes menores.

No que se refere à absorção dos AGs, as micelas formadas pelos ácidos biliares juntamente com os LCFAs, serão importantes para a absorção no intestino. Por conseguinte, são transportados pelas lipoproteínas quilomícrons na forma de triglicerídeos (TG) no sistema linfático e liberados, primeiramente, no tecido adiposo pela ação da enzima lipase lipoproteica (LPL) e, em seguida, os ácidos graxos e glicerol são levados para o meio intracelular. Os LCFAs para atravessarem a mitocôndria precisam de um transportador dependente de carnitina e, portanto, são oxidados mais lentamente (MARTEN; PFEUFFER; SCHREZENMEIR, 2006; SCHÖNFELD; WOJTCZAK, 2016).

Por outro lado, além dos MCFAs não utilizarem sais biliares e enzimas pancreáticas para serem hidrolisados, por serem solubilizados em meio aquoso no intestino, o caminho após a absorção é totalmente distinto, sendo que, ao entrar na circulação sanguínea ligado à albumina, são diretamente transportados para o fígado pelo sistema portal, onde serão oxidados na mitocôndria sem a necessidade do transportador dependente de carnitina (SANKARARAMAN; SFERRA, 2018). Portanto, além da absorção, os MCFAs são oxidados mais rapidamente comparados aos insaturados (LEYTON; DRURY; CRAWFORD, 1987; MARTEN; PFEUFFER; SCHREZENMEIR, 2006). Estes mecanismos foram avaliados em

estudos experimentais, nos quais os ratos alimentados com MCFAs mostraram menor quantidade de tecido adiposo comparado ao grupo que consumiu LCFAs (BABA; BRACCO; HASHIM, 1982; CROZIER et al., 1987; GELIEBTER et al., 1983), e os estudos em humanos em curto prazo mostraram que MCFAs aumentam a oxidação de gorduras e a termogênese comparado com LCFAs (SCALFI; COLTORTI; CONTALDO, 1991; SEATON et al., 1986) e em longo prazo (ST-ONGE et al., 2003).

Os estudos clínicos e em roedores mostram que os benefícios relacionados ao OC são devido aos MCFAs (60-70% da composição), cujos mecanismos envolvidos na beta-oxidação favorecem a redução de peso, contribuindo de forma direta para a diminuição da obesidade que, por sua vez, melhora o perfil lipídico e glicídico (GELIEBTER et al., 1983; KINSELLA; MAHER; CLEGG, 2017; ST-ONGE; JONES, 2002b; TERADA et al., 2012; TSUJI et al., 2001; VALENTE et al., 2018). Ademais, ratos alimentados com dieta hiperlipídica suplementados com MCFAs mostraram benefícios em suprimir respostas inflamatórias, resistência à insulina e obesidade, porém, os demais grupos comparados não seguiram o mesmo padrão dietético em porcentagem e o tipo de gordura (GENG et al., 2015).

Os suplementos de MCFAs utilizados nos estudos mostram composições diferentes do OC, sendo que o ácido caprílico (C8:0) e ácido cáprico (C10:0) são os principais e no OC, primordialmente, é o ácido láurico (C12:0), portanto, em termos de absorção, a solubilidade do OC é inferior aos demais MCFAs e se comporta como LCFAs, uma vez que 70% são absorvidos e transportados em quilomícrons (LEE et al., 2014).

Teoricamente, o ácido graxo láurico se comportaria como um MCFA. Entretanto, ainda há controvérsias na literatura acerca disso, devido a alguns autores o classificarem como SCFA (SANKARARAMAN; SFERRA, 2018; CLEGG, 2017). Importante destacar que o AG citado também é saturado, portanto, seu consumo deve ser limitado, uma vez que *guidelines* limitam o consumo de até 10% de SFAs (SANTOS et al., 2019; SACKS et al., 2017) e recomendam a substituição por ácidos graxos poli-insaturados (ECKEL et al., 2014). Uma meta-análise confirmou que o consumo de ácido láurico aumentou o risco para doenças cardiovasculares (DCV), com níveis elevados de HDL, LDL, apolipoproteína A-1 (apoA-1) e apolipoproteína B (apo B) (MENSINK et al., 2003).

Os principais mecanismos de ação dos ácidos graxos poli-insaturados sobre a redução de lipoproteínas, sobretudo, LDL-c, diferentemente dos saturados, são bem conhecidos na literatura. A troca isocalórica da gordura saturada pela poli-insaturada, sem alterar a gordura total da dieta, reduz fatores de risco para doenças cardiovasculares, como o LDL-c, e melhora a sensibilidade à insulina (MENSINK; KATAN, 1992; HU et al., 1997; LUUKKONEN et al.,

2018; VESSBY et al., 2001). Além disso, dietas hipercalóricas ricas em gorduras saturadas aumentaram a gordura intra-hepática em indivíduos obesos, sobrepesos e magros (ROSQVIST et al., 2014, 2019), bem como dieta isoenergetica rica em ácidos graxos saturados (BJERMO et al., 2012).

Os ácidos graxos poli-insaturados também são conhecidos como potentes redutores da glicólise hepática e da lipogênese (síntese de gorduras). Essas ações se devem à inibição da translocação do ChREBP (proteína ligadora do elemento responsivo aos carboidratos), um fator de transcrição que regula enzimas-chaves das vias citadas, ocasionando redução na produção de ácidos graxos a partir da glicose devido aos bloqueios de genes de enzimas como a glicocinase e piruvato cinase para glicólise, citrato liase, stearylCoA desaturase (SCD), acetil CoA carboxilase e ácido graxo sintetase, para lipogênese. O resultado desta inibição é a menor produção de malonil-CoA e, conseqüentemente, o aumento da atividade da palmitoilcarnitina transferase-1 (CPT1), enzima que carrega os ácidos graxos para a mitocôndria, facilitando sua oxidação para a geração de energia (POSTIC et al., 2007).

Os ácidos graxos poli-insaturados, especialmente os eicosanóides, também estimulam os receptores nucleares PPAR-alfa (receptores ativados por proliferadores de peroxissomas), os quais induzem a transcrição de genes envolvidos no transporte e oxidação de AGs, resultando no aumento da lipólise pela ativação da enzima lipase lipoproteica (LPL) e também na oxidação dos ácidos graxos (BEYNEN; KATAN, 1985). Ademais, como os ácidos graxos poli-insaturados são mais fáceis de serem oxidados do que esterificados em triglicerídeos comparados aos saturados, estes mecanismos conferem menos resistência insulínica (JUMP, 2002; PARRY et al., 2021).

Mecanismos importantes para o controle da pressão arterial, como a melhora na função endotelial, redução da aterosclerose e do depósito de colágeno em artérias, além de ação anti-inflamatória, foram descritos na literatura com o uso de poli-insaturados, especialmente o alfa-linolênico (ALA), o eicosapentaenoico (EPA) e docosahexanoico (DHA) (HARRIS et al., 2008; LAVIE et al., 2009; LEWIS et al., 2004; KHAN et al., 2021).

Alguns estudos mostram que o consumo de ômega-3 melhora e previne a resistência insulínica em indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) (CARPENTIER; PORTOIS; MALAISSE, 2006; EBBESSON et al., 2005; JAFARI; FALLAH; AZADBAKHT, 2013; JUÁREZ-LÓPEZ et al., 2013; LORENTE-CEBRIÁN et al., 2013; FEDOR; KELLEY, 2009) e, ao mesmo tempo, outros trabalhos não encontram o mesmo resultado (GRIFFIN et al., 2006; MOSTAD et al., 2006). Interessantemente, a gordura poli-insaturada em comparação à saturada, aumenta o número de ligações da insulina a seus receptores e melhora a captação de

glicose pelas células (BAR et al., 1984; BORKMAN et al., 1993). Além disso, a secreção pancreática de insulina é influenciada pelo comprimento e grau de saturação dos AGs, sendo que os saturados esteárico e palmítico estimulam maior secreção, seguidos pelos insaturados, oleico e linoleico (STEIN et al., 1997). No entanto, a maior preocupação diz respeito à uma alimentação hiperlipídica, visto que esta contribui para o prejuízo da função das células betas pancreáticas, afetando também a produção de insulina (GRECO et al. 2002; UTZSCHNEIDER et al., 2013).

Além das gorduras poli-insaturadas, as monoinsaturadas, como o ácido oleico (ômega-9), também estão relacionadas com a melhora da resistência insulínica (SARAVANAN; HASEEB; EHTESHAM, 2005) e proteção cardiovascular, como diminuição da pressão arterial e da relação colesterol total/HDL comparado as gorduras saturadas (LADA e Rudel, 2003; Estruch et al., 2006). Porém, a literatura ainda carece de mais estudos avaliando os benefícios do consumo apenas de gorduras monoinsaturadas. Grande parte dos trabalhos analisam populações que consomem a dieta mediterrânea, que é rica em gorduras mono e polinsaturadas (óleo de oliva, amêndoas), incluindo ácidos graxos ômega 3, frutas, legumes, verduras e grãos integrais, e estas populações apresentam menor prevalência de obesidade, síndrome metabólica e diabetes tipo 2 (DE LORGERIL; SALEN, 2006), além de ser uma dieta recomendada pelas *guidelines* para pacientes que apresentam gordura no fígado (MARCHESINI et al., 2016).

A esteatose hepática não alcoólica (NAFLD) é atribuída ao aumento do consumo alimentar, sobretudo gordura e frutose, bem como a inatividade física, obesidade central, DM 2, resistência insulínica e algum grau de dislipidemia (ANSTEE; TARGHER; DAY, 2013; TARGHER et al., 2007; WESTERBACKA et al., 2005; YKI-JÄRVINEN, 2014), sendo que sua progressão pode culminar em cirrose hepática (BURGERT et al., 2006; MOORE, 2019). A esteatose hepática apresenta uma condição patológica caracterizada pelo desequilíbrio entre a síntese e a degradação de TG hepático, resultando, assim, em depósitos de gorduras, os quais modificam o metabolismo da glicose e dos lipídeos, além de aumentar a concentração de enzimas hepáticas (YOUNOSSI et al., 2016). A quantidade e o tipo de gordura na dieta contribuem para a doença, uma vez que 15% do TG intra-hepático originam-se da dieta, 50% de ácidos graxos livres extra-hepático, e 26% da síntese de “novo” (MINEHIRA et al., 2008). Uma etapa limitante na produção de triglicerídeos intra-hepáticos é a ação da enzima estearoil-CoA dessaturase (SCD), a qual adiciona uma dupla ligação nos SFAs palmítico e esteárico para a conversão em seus ácidos graxos insaturados palmitoleico e oleico, respectivamente (YKI-JÄRVINEN et al., 2021; ALJOHANI; SYED; NTAMBI, 2017). A

deficiência desta enzima leva à diminuição da síntese de ácidos graxos intra-hepáticos, bem como redução da esteatose hepática em camundongos e humanos (ATTIE et al., 2002).

A resistência à insulina, o DM2 e a NAFLD estão associados estreitamente à inflamação, a qual é caracterizada pelo aumento na produção de citocinas pró-inflamatórias (TNF-alfa e IL-6) produzidas principalmente pelas células do sistema imune, especialmente macrófagos (KOLAK et al., 2007; YAO et al., 2014). Estas citocinas podem piorar o quadro de resistência à insulina, devido à fosforilação em serina, ao invés de tirosina, do substrato do receptor de insulina (IRS-1), culminando na diminuição da produção e a translocação do receptor de glicose (GLUT4) para a membrana celular (LEFERE; TACKE, 2019). Ademais, citocinas e excesso de triglicerídeos intra-hepáticos podem induzir o aumento de espécies reativas de oxigênio, resultando em estresse oxidativo, condição esta que favorece ainda mais para inflamação do tecido (HOTAMISLIGIL, 2006).

Portanto, algumas das recomendações dietéticas para pacientes que apresentam NAFLD incluem o controle da gordura alimentar e o aumento do consumo de ácidos graxos da série ômega-3, especialmente EPA e DHA (COTRIM et al., 2016; ZIVKOVIC; GERMAN; SANYAL, 2007).

Em resumo, sabe-se que a procura por alimentos saudáveis pela população está aumentando nos últimos anos, e dentre eles, o óleo de coco vem se destacando devido aos seus supostos benefícios à saúde auxiliando na melhora do perfil lipídico e glicídico. Entretanto, mesmo sendo um óleo vegetal seu consumo deve ser cauteloso, já que ele é rico em ácidos graxos saturados, pobre em ácidos graxos mono e poli-insaturados e ausente de ácidos graxos essenciais. Além disso, o excesso de gorduras saturadas na dieta pode contribuir para o acúmulo de gorduras e inflamação do tecido hepático e prejuízo do metabolismo glicídico, contribuindo, assim, para o desenvolvimento de esteatose e resistência hepáticas à insulina, respectivamente.

Portanto, este trabalho tem o objetivo de avaliar a influência do consumo de uma dieta normolipídica à base de óleo de coco sobre o perfil sérico e hepático de ácidos graxos, bem como a estrutura do fígado, mostrando seus possíveis prejuízos diante da alta porcentagem de gorduras saturadas e baixas em mono e poli-insaturadas.

729
730
731
732
733
734
735

736 2 REFERÊNCIAS

- 737 ALJOHANI, A. M.; SYED, D. N.; NTAMBI, J. M. Insights into Stearoyl-CoA Desaturase-1
738 Regulation of Systemic Metabolism. **Trends in Endocrinology & Metabolism**, v. 28, n. 12,
739 p. 831–842, dez. 2017.
740
- 741 ANSTEE, Q. M.; TARGHER, G.; DAY, C. P. Progression of NAFLD to diabetes mellitus,
742 cardiovascular disease or cirrhosis. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, v. 10,
743 n. 6, p. 330–344, 19 jun. 2013.
744
- 745 ATTIE, A. D. et al. Relationship between stearoyl-CoA desaturase activity and plasma
746 triglycerides in human and mouse hypertriglyceridemia. **Journal of Lipid Research**, v. 43, n.
747 11, p. 1899–1907, 1 nov. 2002.
748
- 749 BABA, N.; BRACCO, E. F.; HASHIM, S. A. Enhanced thermogenesis and diminished
750 deposition of fat in response to overfeeding with diet containing medium chain triglyceride.
751 **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 35, n. 4, p. 678–682, 1 abr. 1982.
752
- 753 BABAYAN, V. K. Medium chain triglycerides and structured lipids. **Lipids**, v. 22, n. 6, p.
754 417–420, jun. 1987.
755
- 756 BAR, R. S. et al. Effects of membrane lipid unsaturation on the interactions of insulin and
757 multiplication stimulating activity with endothelial cells. **Biochimica et Biophysica Acta**
758 **(BBA) - Molecular Cell Research**, v. 804, n. 4, p. 466–473, ago. 1984.
759
- 760 BEYNEN, A. C.; KATAN, M. B. Why do polyunsaturated fatty acids lower serum
761 cholesterol? **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 42, n. 3, p. 560–563, 1 set.
762 1985.
763
- 764 BERNASCONI, A. A. et al. Effect of Omega-3 Dosage on Cardiovascular Outcomes: An
765 Updated Meta-Analysis and Meta-Regression of Interventional Trials. **Mayo Clinic**
766 **Proceedings**, v. 96, n. 2, p. 304–313, fev. 2021.
767
- 768 BHAVSAR, N.; ST-ONGE, M.-P. The diverse nature of saturated fats and the case of
769 medium-chain triglycerides. **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**, v.
770 19, n. 2, p. 81–87, 1 mar. 2016.
771
- 772 BHAVSAR, N.; ST-ONGE, M.-P. The diverse nature of saturated fats and the case of
773 medium-chain triglycerides: how one recommendation may not fit all. **Current Opinion in**

Clinical Nutrition and Metabolic Care, v. 19, n. 2, p. 81–87, 1 mar. 2016.

BJERMO, H. et al. Effects of n-6 PUFAs compared with SFAs on liver fat, lipoproteins, and inflammation in abdominal obesity: a randomized controlled trial. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 95, n. 5, p. 1003–1012, 1 maio 2012.

BOEMEKE, L. et al. Effects of Coconut Oil on Human Health. **Open Journal of Endocrine and Metabolic Diseases**, v. 05, n. 07, p. 84–87, 2015.

BORKMAN, M. et al. The Relation between Insulin Sensitivity and the Fatty-Acid Composition of Skeletal-Muscle Phospholipids. **New England Journal of Medicine**, v. 328, n. 4, p. 238–244, 28 jan. 1993.

BURGERT, T. S. et al. Alanine Aminotransferase Levels and Fatty Liver in Childhood Obesity: Associations with Insulin Resistance, Adiponectin, and Visceral Fat. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 91, n. 11, p. 4287–4294, 1 nov. 2006.

CARPENTIER, Y. A.; PORTOIS, L.; MALAISSE, W. J. n-3 Fatty acids and the metabolic syndrome. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 83, n. 6, p. 1499S-1504S, 1 jun. 2006.

CHRISTIE, W. W.; HARWOOD, J. L. Oxidation of polyunsaturated fatty acids to produce lipid mediators. **Essays in Biochemistry**, v. 64, n. 3, p. 401–421, 23 set. 2020.

CLEGG, M. E. They say coconut oil can aid weight loss, but can it really? **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 71, n. 10, p. 1139–1143, 7 out. 2017.

COTRIM, H. P. et al. Nonalcoholic fatty liver disease Brazilian society of hepatology consensus. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 53, n. 2, p. 118–122, 1 abr. 2016.

CROZIER, G. et al. Metabolic effects induced by long-term feeding of medium-chain triglycerides in the rat. **Metabolism**, v. 36, n. 8, p. 807–814, ago. 1987.

DE CATERINA, R.; LIAO, J. K.; LIBBY, P. Fatty acid modulation of endothelial activation. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 71, n. 1, p. 213S-223S, 1 jan. 2000.

DE LORGERIL, M.; SALEN, P. The Mediterranean-style diet for the prevention of cardiovascular diseases. **Public Health Nutrition**, v. 9, n. 1a, p. 118–123, 2 fev. 2006.

DE ROOS, N. M.; BOTS, M. L.; KATAN, M. B. Replacement of Dietary Saturated Fatty Acids by *Trans* Fatty Acids Lowers Serum HDL Cholesterol and Impairs Endothelial Function in Healthy Men and Women. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 21, n. 7, p. 1233–1237, jul. 2001.

DJURICIC, I.; CALDER, P. C. Beneficial Outcomes of Omega-6 and Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids on Human Health: An Update for 2021. **Nutrients**, v. 13, n. 7, p. 2421, 15 jul. 2021.

EBBESSON, S. O. E. et al. Omega-3 fatty acids improve glucose tolerance and components of the metabolic syndrome in Alaskan Eskimos: the Alaska Siberia project. **International**

- Journal of Circumpolar Health**, v. 64, n. 4, p. 396–408, 15 set. 2005.
- ECKEL, R. H. et al. 2013 AHA/ACC Guideline on Lifestyle Management to Reduce Cardiovascular Risk. **Circulation**, v. 129, n. 25_suppl_2, p. 76–99, 24 jun. 2014.
- EYRES, L. et al. Coconut oil consumption and cardiovascular risk factors in humans. **Nutrition Reviews**, v. 74, n. 4, p. 267–280, 1 abr. 2016.
- FEDOR, D.; KELLEY, D. S. Prevention of insulin resistance by n-3 polyunsaturated fatty acids. **Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care**, v. 12, n. 2, p. 138–146, mar. 2009.
- GELIEBTER, A. et al. Overfeeding with medium-chain triglyceride diet results in diminished deposition of fat. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 37, n. 1, p. 1–4, 1 jan. 1983.
- GOMES, S. V. et al. Different source of commercial vegetable oils may regulate metabolic, inflammatory and redox status in healthy rats. **Journal of Functional Foods**, v. 66, p. 103780, 1 mar. 2020.
- GRECO, A. V. et al. Insulin Resistance in Morbid Obesity: Reversal With Intramyocellular Fat Depletion. **Diabetes**, v. 51, n. 1, p. 144–151, 1 jan. 2002.
- GRIFFIN, B. A. How relevant is the ratio of dietary n-6 to n-3 polyunsaturated fatty acids to cardiovascular disease risk? Evidence from the OPTILIP study. **Current Opinion in Lipidology**, v. 19, n. 1, p. 57–62, fev. 2008.
- GRIFFIN, M. D. et al. Effects of altering the ratio of dietary n-6 to n-3 fatty acids on insulin sensitivity, lipoprotein size, and postprandial lipemia in men and postmenopausal women aged 45–70 y: the OPTILIP Study. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 84, n. 6, p. 1290–1298, 1 dez. 2006.
- HARRIS, W. S. et al. Omega-6 Fatty Acids and Risk for Cardiovascular Disease: A Science Advisory From the American Heart Association Nutrition Subcommittee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; Council on Cardiovascular Nursing; and Council on Epidem. **Circulation**, v. 119, n. 6, p. 902–907, 17 fev. 2009.
- HARRIS, W. S. et al. Omega-3 fatty acids and coronary heart disease risk: Clinical and mechanistic perspectives. **Atherosclerosis**, v. 197, n. 1, p. 12–24, mar. 2008.
- HOTAMISLIGIL, G. S. Inflammation and metabolic disorders. **Nature**, v. 444, n. 7121, p. 860–867, 13 dez. 2006.
- HU, F. B. et al. Dietary Fat Intake and the Risk of Coronary Heart Disease in Women. **New England Journal of Medicine**, v. 337, n. 21, p. 1491–1499, 20 nov. 1997.
- HUNTER, J. E. et al. Cardiovascular disease risk of dietary stearic acid compared with trans, other saturated, and unsaturated fatty acids: A systematic review. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 91, n. 1, p. 46–63, 1 jan. 2010.

- INNIS, S. M. et al. Marine and Freshwater Fish Oil Varying in Arachidonic, Eicosapentaenoic and Docosahexaenoic Acids Differ in their Effects on Organ Lipids and Fatty Acids in Growing Rats. **The Journal of Nutrition**, v. 125, n. 9, p. 2286–2293, 1 set. 1995.
- JACKSON, K. G. et al. Saturated fat-induced changes in Sf 60–400 particle composition reduces uptake of LDL by HepG2 cells. **Journal of Lipid Research**, v. 47, n. 2, p. 393–403, fev. 2006.
- JAFARI, T.; FALLAH, A. A.; AZADBAKHT, L. Role of dietary n-3 polyunsaturated fatty acids in type 2 diabetes: A review of epidemiological and clinical studies. **Maturitas**, v. 74, n. 4, p. 303–308, abr. 2013.
- JUÁREZ-LÓPEZ, C. et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids reduce insulin resistance and triglycerides in obese children and adolescents. **Pediatric Diabetes**, v. 14, n. 5, p. 377–383, ago. 2013.
- JUDGE, A.; DODD, M. S. Metabolism. **Essays in Biochemistry**, v. 64, n. 4, p. 607–647, 8 out. 2020.
- JUMP, D. B. Dietary polyunsaturated fatty acids and regulation of gene transcription. **Current Opinion in Lipidology**, v. 13, n. 2, p. 155–164, abr. 2002.
- KATAN, M. Exit trans fatty acids. **The Lancet**, v. 346, n. 8985, p. 1245–1246, nov. 1995.
- KHAN, S. U. et al. Effect of omega-3 fatty acids on cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis. **EClinicalMedicine**, v. 38, p. 100997, 2021.
- KINSELLA, R.; MAHER, T.; CLEGG, M. E. Coconut oil has less satiating properties than medium chain triglyceride oil. **Physiology & Behavior**, v. 179, n. February, p. 422–426, out. 2017.
- KOLAK, M. et al. Adipose Tissue Inflammation and Increased Ceramide Content Characterize Subjects With High Liver Fat Content Independent of Obesity. **Diabetes**, v. 56, n. 8, p. 1960–1968, ago. 2007.
- LANDS, W. E. M. Biochemistry and physiology of n-3 fatty acids. **The FASEB Journal**, v. 6, n. 8, p. 2530–2536, maio 1992.
- LAVIE, C. J. et al. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Cardiovascular Diseases. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 54, n. 7, p. 585–594, 11 ago. 2009.
- LEE, Y.-Y. et al. Short term and dosage influences of palm based medium- and long-chain triacylglycerols on body fat and blood parameters in C57BL/6J mice. **Food Funct.**, v. 5, n. 1, p. 57–64, jan. 2014b.
- LEFERE, S.; TACKE, F. Macrophages in obesity and non-alcoholic fatty liver disease: Crosstalk with metabolism. **JHEP Reports**, v. 1, n. 1, p. 30–43, maio 2019.
- LEWIS, A. et al. Treatment of Hypertriglyceridemia With Omega-3 Fatty Acids: A

- Systematic Review. **Journal of the American Academy of Nurse Practitioners**, v. 16, n. 9, p. 384–395, set. 2004.
- LEYTON, J.; DRURY, P. J.; CRAWFORD, M. A. Differential oxidation of saturated and unsaturated fatty acids in vivo in the rat. **British Journal of Nutrition**, v. 57, n. 3, p. 383–393, 9 maio 1987.
- LORENTE-CEBRIÁN, S. et al. Role of omega-3 fatty acids in obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular diseases: a review of the evidence. **Journal of Physiology and Biochemistry**, v. 69, n. 3, p. 633–651, 22 set. 2013.
- LUUKKONEN, P. K. et al. Saturated Fat Is More Metabolically Harmful for the Human Liver Than Unsaturated Fat or Simple Sugars. **Diabetes Care**, v. 41, n. 8, p. 1732–1739, 1 ago. 2018.
- MARCHESINI, G. et al. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. **Journal of Hepatology**, v. 64, n. 6, p. 1388–1402, jun. 2016.
- MARINA, A. M. et al. Chemical properties of virgin coconut oil. **JAACS, Journal of the American Oil Chemists' Society**, v. 86, n. 4, p. 301–307, abr. 2009.
- MARTEN, B.; PFEUFFER, M.; SCHREZENMEIR, J. Medium-chain triglycerides. **International Dairy Journal**, v. 16, n. 11, p. 1374–1382, nov. 2006.
- MENSINK, R. P. et al. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 77, n. 5, p. 1146–1155, 1 maio 2003.
- MENSINK, R. P.; KATAN, M. B. Effect of dietary fatty acids on serum lipids and lipoproteins. A meta-analysis of 27 trials. **Arteriosclerosis and Thrombosis: A Journal of Vascular Biology**, v. 12, n. 8, p. 911–919, ago. 1992.
- MOORE, J. B. From sugar to liver fat and public health: systems biology driven studies in understanding non-alcoholic fatty liver disease pathogenesis. **Proceedings of the Nutrition Society**, v. 78, n. 3, p. 290–304, 29 ago. 2019.
- MINEHIRA, K. et al. Blocking VLDL secretion causes hepatic steatosis but does not affect peripheral lipid stores or insulin sensitivity in mice. **Journal of Lipid Research**, v. 49, n. 9, p. 2038–2044, set. 2008.
- MITMESSER, S. H.; CARR, T. P. Trans fatty acids alter the lipid composition and size of apoB-100-containing lipoproteins secreted by HepG2 cells. **Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 16, n. 3, p. 178–183, 2005.
- MOSTAD, I. L. et al. Effects of n-3 fatty acids in subjects with type 2 diabetes: reduction of insulin sensitivity and time-dependent alteration from carbohydrate to fat oxidation. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 84, n. 3, p. 540–550, 1 dez. 2006.

- OAKES, N. D. et al. Mechanisms of Liver and Muscle Insulin Resistance Induced by Chronic High-Fat Feeding. **Diabetes**, v. 46, n. 11, p. 1768–1774, 1 nov. 1997.
- PARRY, S. A. et al. Oxidation of dietary linoleate occurs to a greater extent than dietary palmitate in vivo in humans. **Clinical Nutrition**, v. 40, n. 3, p. 1108–1114, mar. 2021.
- PHILIP, C. C. Eicosanoids. **Essays in Biochemistry**, v. 64, n. 3, p. 423–441, set. 2020.
- POSTIC, C. et al. ChREBP, a Transcriptional Regulator of Glucose and Lipid Metabolism. **Annual Review of Nutrition**, v. 27, n. 1, p. 179–192, 1 ago. 2007.
- REIL, T. D. et al. Diet-Induced Changes in Endothelial-Dependent Relaxation of the Rat Aorta. **Journal of Surgical Research**, v. 85, n. 1, p. 96–100, jul. 1999.
- RISERUS, U.; WILLETT, W.; HU, F. Dietary fats and prevention of type 2 diabetes. **Progress in Lipid Research**, v. 48, n. 1, p. 44–51, jan. 2009.
- ROSQVIST, F. et al. Overfeeding Polyunsaturated and Saturated Fat Causes Distinct Effects on Liver and Visceral Fat Accumulation in Humans. **Diabetes**, v. 63, n. 7, p. 2356–2368, 1 jul. 2014.
- ROSQVIST, F. et al. Overeating Saturated Fat Promotes Fatty Liver and Ceramides Compared With Polyunsaturated Fat: A Randomized Trial. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 104, n. 12, p. 6207–6219, 1 dez. 2019.
- SACKS, F. M. et al. Dietary Fats and Cardiovascular Disease: A Presidential Advisory From the American Heart Association. **Circulation**, v. 136, n. 3, p. e1–e23, 18 jul. 2017.
- SANKARARAMAN, S.; SFERRA, T. J. Are We Going Nuts on Coconut Oil? **Current Nutrition Reports**, v. 7, n. 3, p. 107–115, 4 set. 2018.
- SANTOS, H. O. et al. Coconut oil intake and its effects on the cardiometabolic profile – A structured literature review. **Progress in Cardiovascular Diseases**, v. 62, n. 5, p. 436–443, 1 set. 2019.
- SARAVANAN, N.; HASEEB, A.; EHTESHAM, N. Z. Differential effects of dietary saturated and trans-fatty acids on expression of genes associated with insulin sensitivity in rat adipose tissue. **European Journal of Endocrinology**, v. 153, n. 1, p. 159–165, jul. 2005.
- SCALFI, L.; COLTORTI, A.; CONTALDO, F. Postprandial thermogenesis in lean and obese subjects after meals supplemented with medium-chain and long-chain triglycerides. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 53, n. 5, p. 1130–1133, 1 maio 1991.
- SCHÖNFELD, P.; WOJTCZAK, L. Short- and medium-chain fatty acids in energy metabolism: the cellular perspective. **Journal of Lipid Research**, v. 57, n. 6, p. 943–954, 1 jun. 2016.
- SEATON, T. B. et al. Thermic effect of medium-chain and long-chain triglycerides in man. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 44, n. 5, p. 630–634, 1 nov. 1986.

- SHAI, I. et al. Weight Loss with a Low-Carbohydrate, Mediterranean, or Low-Fat Diet. **New England Journal of Medicine**, v. 359, n. 3, p. 229–241, 17 jul. 2008.
- ST-ONGE, M.-P. et al. PAPER Medium-versus long-chain triglycerides for 27 days increases fat oxidation and energy expenditure without resulting in changes in body composition in overweight women. **International Journal of Obesity**, v. 27, p. 95–102, 2003.
- ST-ONGE, M.-P.; JONES, P. J. H. Physiological Effects of Medium-Chain Triglycerides: Potential Agents in the Prevention of Obesity. **The Journal of Nutrition**, v. 132, n. 3, p. 329–332, 1 mar. 2002.
- STEIN, D. T. et al. The insulinotropic potency of fatty acids is influenced profoundly by their chain length and degree of saturation. **Journal of Clinical Investigation**, v. 100, n. 2, p. 398–403, 15 jul. 1997.
- STORLIEN, L. H. et al. Fish Oil Prevents Insulin Resistance Induced by High-Fat Feeding in Rats. **Science**, v. 237, n. 4817, p. 885–888, 21 ago. 1987.
- STORLIEN, L. H. et al. 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**, v. 40, n. 2, p. 280–289, 1 fev. 1991.
- STORLIEN, L. H. et al. Does Dietary Fat Influence Insulin Action? **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 827, n. 1 Lipids and Sy, p. 287–301, set. 1997.
- SWIFT, L. L. et al. Medium-chain fatty acids: evidence for incorporation into chylomicron triglycerides in humans. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 52, n. 5, p. 834–836, 1 nov. 1990.
- TARGHER, G. et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Is Independently Associated With an Increased Incidence of Cardiovascular Events in Type 2 Diabetic Patients. **Diabetes Care**, v. 30, n. 8, p. 2119–2121, 1 ago. 2007.
- TERADA, S. et al. Dietary intake of medium- and long-chain triacylglycerols ameliorates insulin resistance in rats fed a high-fat diet. **Nutrition**, v. 28, n. 1, p. 92–97, 2012.
- TRUMBO, P. et al. Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fatty Acids, Cholesterol, Protein and Amino Acids. **Journal of the American Dietetic Association**, v. 102, n. 11, p. 1624–1630, nov. 2002.
- TSUJI, H. et al. Dietary Medium-Chain Triacylglycerols Suppress Accumulation of Body Fat in a Double-Blind, Controlled Trial in Healthy Men and Women. **The Journal of Nutrition**, v. 131, n. 11, p. 2853–2859, 1 nov. 2001.
- UTZSCHNEIDER, K. M. et al. Beneficial effect of a weight-stable, low-fat/low-saturated fat/low-glycaemic index diet to reduce liver fat in older subjects. **British Journal of Nutrition**, v. 109, n. 6, p. 1096–1104, 28 mar. 2013.
- VALENTE, F. X. et al. Effects of coconut oil consumption on energy metabolism, cardiometabolic risk markers, and appetitive responses in women with excess body fat.

European Journal of Nutrition, v. 57, n. 4, p. 1627–1637, 12 jun. 2018.

VESSBY, B. et al. Substituting dietary saturated for monounsaturated fat impairs insulin sensitivity in healthy men and women: The KANWU study. **Diabetologia**, v. 44, n. 3, p. 312–319, 9 mar. 2001

WALLACE, T. C. Health Effects of Coconut Oil — A Narrative Review of Current Evidence. **Journal of the American College of Nutrition**, v. 0, n. 0, p. 1–11, 2018.

WESTERBACKA, J. et al. Dietary Fat Content Modifies Liver Fat in Overweight Nondiabetic Subjects. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 90, n. 5, p. 2804–2809, maio 2005.

YAO, L. et al. Roles of the Chemokine System in Development of Obesity, Insulin Resistance, and Cardiovascular Disease. **Journal of Immunology Research**, v. 2014, p. 1–11, 2014.

YKI-JÄRVINEN, H. Non-alcoholic fatty liver disease as a cause and a consequence of metabolic syndrome. **The Lancet Diabetes & Endocrinology**, v. 2, n. 11, p. 901–910, nov. 2014.

YKI-JÄRVINEN, H. et al. Dietary carbohydrates and fats in nonalcoholic fatty liver disease. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, v. 18, n. 11, p. 770–786, 13 nov. 2021.

YOUNG, F. V. K. Palm Kernel and coconut oils: Analytical characteristics, process technology and uses. **Journal of the American Oil Chemists' Society**, v. 60, n. 2Part2, p. 374–379, fev. 1983.

YOUNOSSI, Z. M. et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. **Hepatology**, v. 64, n. 1, p. 73–84, jul. 2016.

ZHOU, Y. P.; GRILL, V. Long term exposure to fatty acids and ketones inhibits B-cell functions in human pancreatic islets of Langerhans. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 80, n. 5, p. 1584–1590, maio 1995.

ZIVKOVIC, A. M.; GERMAN, J. B.; SANYAL, A. J. Comparative review of diets for the metabolic syndrome: implications for nonalcoholic fatty liver disease. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 86, n. 2, p. 285–300, 1 ago. 2007.

1117 3 OBJETIVOS

1118 3.1 Objetivo geral

1119 Avaliar a influência de uma dieta normolipídica à base de óleo de coco sobre o perfil
1120 sérico e hepático de ácidos graxos e sua relação com a sensibilidade à insulina em ratos.

1121 3.2 Objetivos específicos

1122 Determinar em ratos mantidos com dieta normolipídica à base de óleo de coco:

- 1123 - O padrão de ingestão alimentar;
- 1124 - O perfil somático;
- 1125 - O índice hepatossomático;
- 1126 - Marcadores de função hepática;
- 1127 - Marcador de inflamação;
- 1128 - Conteúdo de gordura no fígado;
- 1129 - Composição de ácidos graxos no soro;
- 1130 - Composição de ácidos graxos no fígado;
- 1131 - Morfologia do fígado;
- 1132 - Sensibilidade hepática à insulina;

1133

1134

1135

1136

1137

1138

1139

1140

1141

1142

1143

1144

1145

1146

4 ARTIGO

LESÃO HEPÁTICA ASSOCIADA AO CONSUMO DE DIETA NORMOLIPÍDICA À BASE DE ÓLEO DE COCO POR RATOS.

Higo Oliveira Inocêncio¹, Chaiane Rosa², Priscila Rodrigues², Carolina Sólton¹,
Amílcar Sabino Damazo², Márcia Queiroz Latorraca¹, Marise Auxiliadora de Barros Reis¹

¹Mestrado em Alimentos, Nutrição e Metabolismo, Faculdade de Nutrição,
Universidade Federal de Mato Grosso, Cuiabá-MT, Brasil.²Departamento de Ciências Básicas
da Saúde, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Mato Grosso, Cuiabá-MT, Brasil.

Autor correspondente: Marise Auxiliadora de Barros Reis. Faculdade de Nutrição,
Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT), Avenida Fernando Corrêa da Costa, 2367.
Bairro Boa Esperança. Cuiabá, MT, Brazil - 78060-900. Phone: +55-65-3313 7396 Fax: +55-
65-3615 8811. E-mail: marise.reis@ufmt.br

Palavras-chave: óleo de coco, ácidos graxos de cadeia média, ácidos graxos essenciais,
resistência à insulina e fibrose.

RESUMO

Introdução: O consumo crescente de óleo de coco deve-se, em parte, à sua composição em ácidos graxos de cadeia média, os quais são vistos como seguros e que, supostamente, resultariam em benefícios à saúde. No entanto, é um óleo também rico em ácidos graxos saturados (AGS) e pobre em ácidos graxos mono e poli-insaturados e isento de ácidos graxos essenciais. O excesso de AGS e a deficiência de mono e poli-insaturados contribuem para a patogênese da resistência à insulina, inflamação e esteatose hepática não alcoólica. **Objetivo:** Avaliar a influência de uma dieta normolipídica à base de óleo de coco sobre o perfil sérico e hepático de ácidos graxos (AG) e sua relação com a sensibilidade à insulina em ratos. **Métodos:** Ratos Wistar macho, com idade inicial de 30 dias de vida, foram distribuídos aleatoriamente entre três grupos: SO, SO + CO e CO, formados de animais alimentados, respectivamente, com uma dieta AIN-93G, à base de óleo de soja (SO, 70 g/kg); dieta contendo a mistura de óleo de soja (35 g/kg) e óleo de coco (35 g/kg) (SO + CO); e dieta à base de óleo de coco (CO, 70 g/kg) durante 60 dias. Aos 90 dias de vida, foram determinados indicadores da sensibilidade à insulina e marcadores inflamatórios (Glicemia, Insulina, HOMA-IR, AST, ALT e PCR), o conteúdo proteico de PEPCCK, GSK, SCD-1, PPAR-alfa e CPT-1, análise histológica do fígado e o perfil sérico e hepático de ácidos graxos, assim como a porcentagem de ácidos graxos nas dietas. **Resultados:** A dieta CO apresentou alta porcentagem de AGS (93%), principalmente ácido láurico (40,4% dentre os AG cadeia média) e mirístico (20,94% dentre os AG cadeia longa). As dietas CO e SO + CO assemelharam-se quanto à predominância de ácido láurico (40,4% e 23,8%, respectivamente) e mirístico (20,9% e 11,8%, respectivamente) e baixa concentração de ácido oleico (5,9% e 14,9%, respectivamente). Foi observada a deficiência de AG essenciais na dieta CO e isto refletiu na presença de hidromel no soro e fígado dos animais desse grupo. Em adição, o grupo CO apresentou altas concentrações séricas de gorduras saturadas e MUFAS e baixa concentrações de PUFA, especialmente os ácidos esteárico, eláídico e hidromel. No grupo SO+CO as concentrações séricas dos ácidos esteárico e eláídico foram semelhantes ao grupo CO. A ingestão alimentar total foi maior no grupo CO em relação aos grupos SO e SO + CO. A gordura hepática absoluta e relativa foi menor nos grupo CO em comparação a SO e SO + CO, enquanto o TG sérico foi maior no grupo CO em relação ao SO e o grupo SO + CO não diferiu dos demais. A glicemia não diferiu entre os grupos, mas a insulinemia foi menor no grupo CO em comparação ao SO+CO e ambos não diferiram do grupo SO. O maior HOMA-IR foi observado no grupo SO+CO, enquanto os grupos CO e SO foram semelhantes entre si. ALT e PCR foram maiores no grupo SO+CO em relação ao SO, e o grupo CO não diferiu

desses dois grupos. O nível proteico de SCD1 foi menor em CO em comparação aos demais, enquanto a glicogênio sintetase foi menor no grupo SO+CO do que no SO e ambos foram iguais ao grupo CO. O grupo SO+CO não apresentou alterações na arquitetura do fígado. Por outro lado, os animais tratados com óleo de coco apresentaram um aumento no número de vasos na região do espaço porta, acúmulo de fibras colágenas do tipo 1, bem como aumento da reserva de glicogênio. **Conclusão:** A dieta CO resultou em processo inflamatório hepático intenso, possivelmente devido ao excesso de ácidos graxos saturados séricos e ausência de ácidos graxos essenciais no soro e fígado, que culminaram em lesão do tecido sem a presença da resistência à insulina. A presença de ácidos graxos essenciais no grupo SO+CO parece ter amenizado o processo inflamatório retardando o desarranjo da estrutura do fígado, entretanto, sem protegê-lo dos efeitos da resistência hepática à insulina.

Palavras-chave: óleo de coco, ácidos graxos de cadeia média, ácidos graxos essenciais, resistência à insulina e fibrose.

ABSTRACT

Introduction: The increasing consumption of coconut oil is due, in part, to its composition in medium-chain fatty acids, which are seen as safe and which, supposedly, would result in health benefits. However, it is an oil that is also rich in saturated fatty acids (SFA) and poor in mono and polyunsaturated fatty acids and free from essential fatty acids. The excess of SFA and the deficiency of mono- and polyunsaturated fats contribute to the pathogenesis of insulin resistance, inflammation and nonalcoholic fatty liver. **Objective:** To evaluate the influence of a normolipid diet based on coconut oil on the serum and hepatic profile of fatty acids (FA) and its relationship with insulin sensitivity in rats. **Methods:** Male Wistar rats, with an initial age of 30 days, were randomly assigned to three groups: SO, SO + CO and CO, formed from animals fed, respectively, with an AIN-93G diet, based on soybean oil. (SO, 70 g/kg); diet containing a mixture of soybean oil (35 g/kg) and coconut oil (35 g/kg) (SO + CO); and diet based on coconut oil (CO, 70 g/kg) for 60 days. At 90 days of life, indicators of insulin sensitivity and inflammatory markers (Glycemia, Insulin, HOMA-IR, AST, ALT and CRP), the protein content of PEPCK, GSK, SCD-1, PPAR-alpha and CPT- 1, histological analysis of the liver and the serum and liver fatty acid profile, as well as the percentage of fatty acids in the diets. **Results:** The CO diet showed a high percentage of SFA (93%), mainly lauric acid (40.4% among medium chain GA) and myristic (20.94% among long chain GA). The CO and SO + CO diets were similar regarding the predominance of lauric acid (40.4% and 23.8%, respectively) and myristic (20.9% and 11.8%, respectively) and low concentration of oleic acid. (5.9% and 14.9%, respectively). A deficiency of essential FA in the CO diet was observed and this reflected in the presence of mead in the serum and liver of the animals in this group. In addition, the CO group showed high serum concentrations of saturated fats and MUFAS and low concentrations of PUFAS, especially stearic, elaidic and mead acids. In the SO+CO group, the serum concentrations of stearic and elaidic acids were similar to the CO group. Total food intake was higher in the CO group compared to the SO and SO + CO groups. Absolute and relative liver fat were lower in the CO group compared to SO and SO + CO, while serum TG was higher in the CO group compared to SO and the SO + CO group did not differ from the others. Blood glucose did not differ between the groups, but insulinemia was lower in the CO group compared to SO+CO and both did not differ from the SO group. The highest HOMA-IR was observed in the SO+CO group, while the CO and SO groups were similar to each other. ALT and CRP were higher in the SO+CO group compared to the SO, and the CO group did not differ from these two groups. The protein level of SCD1 was lower in CO compared to the others, while glycogen synthetase was lower in the SO+CO group than

in the SO and both were equal to the CO group. The SO+CO group showed no changes in liver architecture. On the other hand, animals treated with coconut oil showed an increase in the number of vessels in the portal space region, accumulation of type 1 collagen fibers, as well as an increase in glycogen reserve. **Conclusion:** The CO diet resulted in an intense hepatic inflammatory process, possibly due to the excess of serum saturated fatty acids and absence of essential fatty acids in serum and liver, which culminated in tissue damage without the presence of insulin resistance. The presence of essential fatty acids in the SO+CO group seems to have attenuated the inflammatory process, delaying the derangement of the liver structure, however, without protecting it from the effects of hepatic insulin resistance.

Keywords: coconut oil, medium chain fatty acids, essential fatty acids, insulin resistance and fibrosis.

1312 INTRODUÇÃO

1313 A procura por uma alimentação natural é crescente e constantemente aliada à busca de
1314 uma vida mais saudável. Nesse sentido, o óleo de coco (OC) ganhou força em sua
1315 comercialização por ser um óleo vegetal e rico em ácidos graxos de cadeia média (MCFAs,
1316 60-70% da composição) os quais, supostamente, resultariam em benefícios à saúde como a
1317 redução do tecido adiposo, melhora no perfil lipídico, especialmente com o aumento de HDL-
1318 c e efeitos termogênicos. Ainda, os MCFAs seriam eficazes em suprimir respostas
1319 inflamatórias, resistência à insulina, intolerância à glicose e obesidade em ratos alimentados
1320 com dieta hiperlipídica (GENG et al., 2015; TERADA et al., 2012). Apesar desses achados,
1321 outros aspectos sobre a composição do OC devem ser considerados, tais como a ausência de
1322 ácidos graxos essenciais e a alta porcentagem de ácidos graxos saturados (82%) em sua
1323 composição (EYRES et al., 2016). Somada à polêmica sobre a associação do alto consumo de
1324 gorduras saturadas e o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, a literatura pertinente
1325 destaca que a quantidade e o tipo de ácidos graxos saturados na dieta influenciam diretamente
1326 o metabolismo glicídico, ocasionando resistência insulínica (VIANA et al., 2020). Esta possui
1327 forte relação com a inflamação do tecido adiposo e promove sua lipólise levando ao aumento
1328 dos níveis de ácidos graxos não esterificados no sangue, o que propicia o acúmulo de gordura
1329 ectópica nos tecidos muscular e hepático, tendo como consequência, a redução da
1330 sensibilidade à insulina nesses tecidos. Apesar de diretrizes dietéticas estipularem em 10% o
1331 consumo energético total de gorduras saturadas (SANTOS et al., 2019), a ingestão de
1332 diferentes formas de apresentação, por exemplo, OC e suplementação com MCFAs deve ser
1333 levada em consideração, pois cada uma destas pode gerar interações metabólicas distintas
1334 chegando a comprometer a saúde, ainda que o consumo do ácido graxo saturado esteja dentro
1335 da proporção máxima recomendada. Em nosso trabalho, avaliamos a influência de uma dieta
1336 normolipídica à base de óleo de coco sobre o perfil hepático de ácidos graxos e sua relação
1337 com a sensibilidade hepática à insulina em ratos.

1338

1339 MATERIAL E MÉTODOS

1340

1341 Todos os procedimentos experimentais realizados seguiram as normas do Conselho
1342 Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA) e foram aprovados pelo Comitê
1343 de ética no uso de animais (CEUA)/UFMT sob nº 23108.115132/2015-27.

Animais e dietas

Ratos Wistar machos foram obtidos na própria colônia de reprodução da UFMT, após o desmame. Aos 30 dias de idade, os animais foram aleatoriamente distribuídos entre três grupos: SO, consistindo de ratos alimentados com uma dieta controle (AIN-93G, 70g/Kg óleo de soja); SO + CO, que consiste em ratos alimentados com dieta contendo uma mistura de óleo de soja e óleo de coco (35 g/Kg de óleo de soja + 35g/Kg de óleo de coco); e CO, consistindo em ratos alimentados com uma dieta contendo óleo de coco (70g/kg). As dietas eram isocalóricas, preparadas semanalmente e armazenadas a -20 °C. Durante o período experimental, que compreendeu 60 dias, os ratos tiveram acesso às respectivas dietas e à água *ad libitum*. Os ratos foram mantidos em gaiolas coletivas (quatro ratos/gaiola) e foram alojados a 22 ° C com um ciclo de 12 h de luz-12 h de escuridão até os 90 dias de vida.

Tabela 1. Composição das dietas experimentais (g/kg) controle (SO), óleo de soja + óleo de coco (SO + CO) e óleo de coco (CO).

Ingredientes	SO*	SO+CO	CO
Amido de milho	397.0	397.0	397.0
Caseína (84% de proteína)	200.0	200.0	200.0
Amido de milho dextrinizado	132.0	132.0	132.0
Sacarose	100.0	100.0	100.0
Óleo de soja	70.0	35.0	-
Óleo de coco	-	35.0	70.0
Fibra	50.0	50.0	50.0
Mistura de minerais AIN-93G*	35.0	35.0	35.0
Mistura de vitaminas AIN-93G*	10.0	10.0	10.0
L-cistina	3.0	3.0	3.0
Cloridrato de colina	2.5	2.5	2.5

*Veja Reeves et al. (1993) para mais detalhes

Procedimentos experimentais

A ingestão alimentar foi registrada três vezes por semana durante todo o período experimental, que compreendeu 60 dias. A ingestão alimentar foi calculada como o peso (em gramas) da dieta fornecida menos aquela recuperada e expressa em valores absolutos ou

relativos. Para avaliar a ingestão alimentar relativa, a ingestão total durante o período experimental foi normalizada por 100 gramas de peso corporal dos animais aos 90 dias de idade (final do período experimental). O peso corporal foi verificado uma vez por semana.

Determinação de glicose e insulina no sangue

Amostras de sangue, plasma ou soro foram obtidas da ponta cortada da cauda dos ratos em jejum (12 h) para determinação da glicemia (glicosímetro Accu - Chek, Roche, Alemanha) e insulinemia por kit comercial (Wiener Lab Group, Brasil).

O cálculo do HOMA-IR foi realizado a partir da fórmula: insulina jejum ($\mu\text{UI/mL}$) x glicose em jejum (mmol/L) / 22,5.

Parâmetros bioquímicos

AST (aspartato transaminase), ALT (alanina transaminase), PCR (proteína C reativa ultrasensível) e TG (triglicerídeo) foram determinados por métodos enzimáticos utilizando seus respectivos kits comerciais (Wiener Lab Group, Brasil).

Análise histológica

Amostras de fígado foram coletadas e imediatamente fixadas com paraformaldeído 4% em tampão fosfato Sorensen, pH 7,4, a 4 °C por 24 h. Na sequência e após desidratação alcoólica e diafanização por xilol, as amostras foram incluídas em parafina, seccionadas a 5 μm em micrótomo HYRAX M60 (Zeiss, GR), desparafinizadas e coradas com hematoxilina e eosina, reticulina, sirius red e PAS para análise morfológica.

O escore histológico é classificado de 0 a 4, sendo ausente (0), até 5 gotículas (1), até 10 gotículas (2), mais que 10 gotículas (3) e alteração vacuolar com acúmulo de gotículas (4). Para análise dos escores histológicos, um observador cego avaliou os seguintes parâmetros: estrutura hepática, distribuição de colágeno 3 e colágeno 1 e reserva de glicogênio. Os dados foram determinados usando uma objetiva de alta resolução (x40) em um microscópio AxioScope.A1 (Zeiss, GR). As análises foram realizadas com o auxílio do software Axiovision (Zeiss, GR).

Immunoblotting

Para a detecção do conteúdo proteico de PEPCCK, GSK, SCD-1, PPAR-alfa e CPT-1 foi realizada a técnica de Western Blot. Para medida da concentração proteica dos homogenatos foi utilizada como referencial, uma curva-padrão de albumina. Com 16 amostras (4 por grupo), separadas em duas sequencias de blotting, com 100 ug de proteína total a partir de cada grupo experimental, foram incubadas durante 5 minutos a 100 °C em tampão de Laemmli concentrado 4X (fosfato de sódio a 0,014%, pH 7,8, 0,1% de azul de bromofenol, glicerol 50%, SDS a 10%, mercaptoetanol a 2%) (4:1, v / v) e, em seguida, aplicadas em géis de eletroforese a 10% , 120 V durante 30 min. Tampão de Corrida (Trisma base 200 mM, glicina 1,52 M, EDTA 7,18 mM e SDS 0,4%), foi diluído 1:4. Para as corridas eletroforéticas foram utilizados géis bifásicos (SDSPAGE): géis de empilhamento (EDTA 4 mM, SDS 2%, Trisma base 750 mM, pH 6,7) e géis de resolução (EDTA 4 mM, SDS 2%, Trisma base 50 mM, pH 6.7). A eletrotransferência das proteínas para membranas de nitrocelulose (BioRad) foram realizadas durante 2 horas a 120 V (constante) em tampão contendo SDS e metanol. A seguir, as proteínas separadas por SDS-PAGE foram transferidas para a membrana de nitrocelulose, utilizando-se o sistema de transferência semiseco, modelo Trans-Blot SD-Dry, durante 15 min, banhadas com Tampão de Transferência (Trisma base 25 mM, glicina 192 mM). Após transferência, as membranas foram bloqueadas com 5% de leite desnatado em solução Trissalina (TBS) (Trisma base 1 M, NaCl 0,5 M, Tween 20, 0.5%) e, a seguir foram lavadas com solução TBS em 3 sessões de 5 minutos. As proteínas a serem analisadas foram detectadas nas membranas de nitrocelulose através da reação com anticorpos específicos por 12 h à 4°C. As membranas foram então lavadas com TBS e incubadas, por 1 hora a temperatura ambiente, com um anticorpo secundário acoplado a horseradish peroxidase diluído em TBS com albumina bovina a 3%. A detecção do complexo antígeno-anticorpo fixa à membrana foi visualizado por quimiluminescência. Após a revelação, as bandas obtidas foram quantificadas utilizando-se o programa ImagemLab. Os dados numéricos obtidos, correspondentes às bandas proteicas, foram comparados estatisticamente no software Graphpad Prism.

Determinação de gordura hepática

O conteúdo de lipídeo hepático foi determinado por método gravimétrico seguido por extração com clorofórmio-metanol (2: 1), de acordo com FOLCH et al. (1957).

Determinação de ácidos graxos

Para determinação de ácidos graxos séricos, NaOH metanólico (1 ml) foi adicionado a 300 µl de soro e aquecido por 10 min. Após o resfriamento, 2 ml de reagente de esterificação foram adicionados à amostra e aquecidos por 5 min. Em seguida, foram adicionados 2 ml de hexano e 5 ml de solução saturada de NaCl. Após a separação das fases, a fase superior foi aspirada e mantida a -20°C até a análise do processamento. O perfil de ácidos graxos das dietas e do fígado foi determinado após a extração pelo método de Folch et al. (1957) e a esterificação pelo método 55/IV (IAL, 2008). Foi usado um cromatógrafo a gás acoplado a um detector de espectrometria de massas, modelo GC-7890A/MSD-5975C com autosampler 120, da marca Agilent Technologies®. Todos os solventes utilizados foram de grau HPLC. Para quantificação dos ésteres metílicos de ácidos graxos, foi usada a mistura de padrões de referência com 37 ésteres metílicos, C4-C24 (Sigma- Aldrich, Lote LRAC0565) e quantificados por normalização da área, conforme método 344/V (IAL, 2008). Os resultados foram expressos em percentagem da área do éster metílico.

Análise estatística

Os resultados são expressos como valores médios com desvio padrão para o número de ratos indicado. O teste de Levene para a homogeneidade de variâncias foi inicialmente usado para determinar se os dados estavam em conformidade com as premissas necessárias para uma ANOVA paramétrica. Quando necessário, os dados foram transformados em log para corrigir a variância na heterogeneidade ou não normalidade (SOKAL E ROHLF 1995). ANOVA de uma via foi usada para comparar os dados dos grupos SO, SO + CO e CO. Quando necessário, essas análises foram complementadas pelo teste de Tukey para determinar a significância das diferenças individuais. As diferenças foram consideradas significativas para valores de $P < 0,05$.

RESULTADOS

Os pesos corporais inicial e final e a taxa de eficiência alimentar não diferiram entre os grupos. A ingestão total de alimentos foi maior no grupo CO do que nos grupos C e SO + CO. A gordura hepática absoluta e a relativa foram maiores nos grupos SO e SO + CO em relação ao grupo CO (Tabela 2).

Tabela 2. Peso corporal inicial e final, ingestão alimentar, razão de eficiência alimentar, peso absoluto e relativo do fígado, gordura hepática absoluta e relativa de ratos mantidos com dietas controle (SO), óleo de soja + óleo de coco (SO + CO) e óleo de coco (CO).

Variáveis	SO	Grupos SO + CO	CO
Peso corporal inicial (g)	65.60 ± 9.40 (7)	64.71 ± 11.92 (7)	65.04 ± 9.36 (9)
Peso corporal final (g)	354.04 ± 22.85 (7)	365.13 ± 49.72 (7)	358.77 ± 38.51 (9)
Ingestão alimentar (g)	1004 ± 26 ^b (7)	998 ± 6 ^b (7)	1087 ± 44 ^a (9)
Razão eficiência alimentar	0.29 ± 0.01 (7)	0.30 ± 0.04 (7)	0.26 ± 0.03 (9)
Peso do fígado (g)	11.3 ± 3.0 (6)	11.9 ± 2.1 (7)	12.4 ± 1.8 (9)
Peso relativo do fígado (g/100g do peso corporal)	3.5 ± 0.2 (6)	3.2 ± 0.3 (7)	3.3 ± 0.5 (9)
Gordura do fígado (g/peso total do fígado)	0.75 ± 0.35 ^a (6)	0.61 ± 0.28 ^a (7)	0.27 ± 0.08 ^b (9)
Gordura do fígado (g/100g fígado)	6.52 ± 1.82 ^a (6)	5.05 ± 1,70 ^a (7)	2.44 ± 0,67 ^b (9)

Os valores são a média com desvio padrão para o número de ratos mostrados entre parênteses. Os valores médios com diferentes letras sobrescritas foram significativamente diferentes (P <0,05, teste de Tukey).

Como esperado, na dieta CO houve predomínio de ácidos graxos saturados (93%), com destaque para os de cadeia média (57,5%), principalmente ácido láurico (40,4%) seguido do ácido caprílico (9,34%) e ácido cáprico (7,69%). Entre os ácidos graxos saturados de cadeia longa, predominou o ácido mirístico (20,94%), seguido do ácido palmítico (10,30%) e do ácido esteárico (3,52%). Quanto aos ácidos graxos monoinsaturados, houve predomínio do ácido oleico (5,96%). O ácido linoleico (ômega 6) foi o único ácido poliinsaturado detectado na dieta CO (0,724%) e o ácido alfa-linolênico não foi detectado. Na dieta SO + CO, os ácidos graxos saturados também predominaram (59,9%), os quais 32,8% representam os de

cadeia média, seguidos pelos poliinsaturados (24,8%) e monoinsaturados (15,8%). Entre os saturados, o ácido láurico representou 23,8%, seguido pelos ácidos mirístico, palmítico, caprílico, cáprico e esteárico (11,8%, 10,6%, 4,98%, 4% e 3,6% respectivamente). O ácido oleico representou 14,95% na dieta SO + CO. Linoleico e alfa-linolênico foram encontrados na proporção de 22,57% e 2%, respectivamente. Na dieta SO, predominaram os ácidos graxos poliinsaturados (53,06%), ácido linoleico (46,96%) e ácido alfa-linolênico (5,44%). Os ácidos graxos saturados representam 17,4 %, entre os quais palmítico e esteárico foram os mais comuns (12,96% e 3,43%, respectivamente), e os de cadeia média representam 0,1%. Já para os monoinsaturados, os mais comuns foram o oleico e o elaídico (27,59% e 1,39%, respectivamente) (Tabela 3).

Tabela 3. Composição de ácidos graxos das dietas dos grupos controle (C), misto (SO + CO) e óleo de coco (CO).

Ácido graxo	Grupo		
	C	SO + CO	CO
Butírico (C4:0)	-	0.007	-
Capróico (C6:0)	-	0.398	0.772
Caprílico (C8:0)	0.025	4.988	9.343
Pelargônico (C9:0)	-	0.003	0.006
Cáprico (C10:0)	0.012	4.004	7.693
Ácido Hendecanóico (C11:0)	-	0.011	0.023
Laúrico (C12:0)	0.084	23.883	40.490
Ácido Tridecílico (C13:0)	-	0.015	0.028
Mirístico (C14:0)	0.1	11.89	20.941
Ácido Pentadecílico (C15:0)	0.010	0.013	0.007
Palmítico (C16:0)	12.963	10.625	10.306
Margárico (C17:0)	0.065	0.034	0.007
Esteárico (C18:0)	3.434	3.608	3.522
Azelaico (C19:0)	-	0.004	-
Araquídico (C20:0)	0.273	0.157	0.071
Ácido Heneicosílico (C21:0)	0.027	0.014	-
Behênico (C22:0)	0.349	0.182	0.015
Ácido Tricosílico (C23:0)	0.031	0.032	-

Lignocérico (C24:0)	0.103	0.064	0.018
Lauroleico (C12:1 n-3)	0.010	0.007	-
Palmitoleico (C16:1)	0.064	0.035	0.007
Continuação.			
Roughânico (C16:3)	0.014	-	-
Ácido Heptadecen-10cis-óico (C17:1n-7c)	0.029	0.014	-
Ácido Octadecen-5cis-óico (C18:1 n-5)	0.010	0.016	-
Oleico (C18:1)	27.59	14.950	5.960
Elaídico (C18:1)	1.36	0.603	0.043
Vacênico (C18:1)	0.034	0.017	-
Ácido Octadecadien-cis,13cis-oico (C18:2)	0.166	0.084	-
Ácido Octadecadien-10trans,12cis-oico (C18:2)	-	0.064	-
Linoleico (C18:2)	46.962	22.570	0.724
Ácido linoleico conjugado (CLA) (C18:2)	0.032	0.013	-
α -Linolênico (C18:3)	5.449	2.019	-
Eleosteárico (9cis,11trans,13trans-conjugado ácido linolênico) (C18:3)	0.018	-	-
Eleosteárico (9cis,11trans,13trans-conjugado ácido linolênico) (C18:3)	0.022	0.009	-
Ácido Octadecatrienóico (isômero1) (C18:3)	0.08	-	-
Ácido Octadecatrienóico (isômero2) (C18:3)	0.019	0.007	-
Ácido Eicosen-9-óico (C20:1)	0.459	0.207	0.023
Ácido Eicosadien-11,14cis-óico* (C20:2)	0.027	0.019	-
Ácido dihomo γ -linolênico (C20:3)	0.277	0.11	-
Total	100	100	100
Soma dos ácidos graxos saturados	17.449	59.95	93.242
Soma dos ácidos graxos monoinsaturados	29.556	15.849	6.033
Soma dos ácidos graxos poli-insaturados	53.066	24.895	0.724
Soma do ômega 3	5.463	2.019	-
Soma do ômega 6	47.239	22.680	0.724
Soma do ômega 9	29.014	15.588	6.010

Os valores são expressos em porcentagem.

Os ácidos esteárico e elaídico foram semelhantes no soro de ratos mantidos com dieta SO+CO e CO, sendo estes maiores em relação ao grupo SO. No grupo CO, os ácidos linoléico e araquidônico foram menores em comparação aos grupos SO + CO e SO. O ácido hidromel foi encontrado apenas no soro dos animais do grupo CO. As concentrações séricas dos ácidos palmítico, vacênico e palmitoleico foram semelhantes entre os grupos.

Os ácidos graxos saturados e monoinsaturados foram maiores no grupo CO em comparação com os outros grupos. A concentração sérica de ácidos graxos poliinsaturados foi menor no grupo CO do que nos grupos SO e SO + CO (Tabela 4).

Tabela 4. Composição de ácidos graxos séricos em ratos dos grupos controle (SO), misto (SO + CO) e óleo de coco (CO).

Ácido graxo	Grupo		
	SO (7)	SO + CO (7)	CO (9)
Palmítico	32.61 ± 6.96	30.91 ± 4.02	34.66 ± 6.83
Esteárico	11.33 ± 5.88 ^b	16.84 ± 0.87 ^a	21.41 ± 1.87 ^a
Vacênico	1.76 ± 2.75	3.41 ± 4.35	8.26 ± 12.37
Linoleico	12.88 ± 6.2 ^a	8.18 ± 5.92 ^a	0.82 ± 2.33 ^b
Araquidônico	41.40 ± 8.19 ^a	36.84 ± 6.21 ^a	18.36 ± 9.73 ^b
Palmitoleico	0 ± 0	0.48 ± 1.28	2.70 ± 3.08
Elaídico	0 ± 0 ^b	3.30 ± 4.12 ^a	9.66 ± 8.09 ^a
Hidromel	0 ± 0 ^b	0 ± 0 ^b	4.07 ± 4.39 ^a
SFAs	43.95 ± 3.67 ^b	47.75 ± 3.63 ^b	56.07 ± 6.17 ^a
MUFAs	1.76 ± 2.75 ^b	7.20 ± 3.83 ^b	20.62 ± 6.50 ^a
PUFAs	56.05 ± 3.65 ^a	52.22 ± 3.63 ^a	39.81 ± 4.15 ^b

Os valores são a média com desvio padrão para o número de ratos mostrados entre parênteses. Os valores médios com diferentes letras sobrescritas foram significativamente diferentes (P < 0,05, teste de Tukey). SFAs = ácidos graxos saturados; MUFAs = ácidos graxos monoinsaturados; PUFAs = ácidos graxos poli-insaturados.

Em relação aos ácidos graxos hepáticos, o ácido palmitoleico foi semelhante nos grupos CO e SO e ambos foram maiores em comparação ao grupo SO + CO. O ácido oleico foi maior no grupo CO em comparação ao grupo SO + CO e ambos foram semelhantes ao grupo SO. O ácido elaídico e o dihomô γ foram maiores no grupo CO em comparação com

o SO e o grupo SO + CO apresentou concentração que não diferiu desses dois grupos. Os ácidos linoléico conjugado, eicosapentanoico (EPA) e docosapentano-4,7,10,13,16-óico foram maiores em CO em relação com SO + CO e SO, e estes últimos foram semelhantes entre si. No grupo SO + CO, o ácido linoleico foi maior do que no grupo CO, mas menor em relação ao grupo SO. O ácido alfa-linolênico foi semelhante nos grupos CO e SO + CO e estes foram menores em comparação ao SO. O ácido hidromel foi maior no grupo CO em comparação aos demais grupos. Os ácidos araquidônico e docosa-hexanoico foram menores no grupo CO em comparação a SO + CO e SO (Tabela 5).

Tabela 5. Composição de ácidos graxos hepáticos em ratos dos grupos controle (SO), misto (SO + CO) e óleo de coco (CO).

Ácidos graxos	SO (6)	SO+CO (7)	CO (9)
Ácido Decanoico	-	-	0,002 ± 0,004
Ácido Dodecanoico (láurico)	0,088 ± 0,17	0,184 ± 0,11	0,203 ± 0,16
Ácido Tetradecanoico (Mirístico)	0,70 ± 0,76	0,88 ± 0,50	1,22 ± 0,78
Ácido Miristoleico	0,016 ± 0,018	0,026 ± 0,042	0,053 ± 0,058
Ácido Pentadecanoico	0,019 ± 0,029	-	0,017 ± 0,018
Ácido Palmítico	27,99 ± 4,47	26,84 ± 3,54	26,93 ± 5,69
Ácido Hexadecen-7cis-óico	0,262 ± 0,212	0,143 ± 0,193	0,370 ± 0,387
Ácido Palmitoleico	2,36 ± 1,78 ^a	1,97 ± 1,18 ^b	4,14 ± 1,43 ^a
Ácido Hexadecenoico	-	-	0,238 ± 0,335
Ácido Margárico	0,030 ± 0,050	0,053 ± 0,061	0,064 ± 0,043
Ácido Heptadecen-10cis-óico	-	-	0,004 ± 0,011

Ácido Esteárico	15,93 ± 2,02	17,49 ± 2,41	18,09 ± 3,22
Ácido Octadecen-5cis-óico	-	-	0,135 ± 0,304
Continuação.			
Ácido Oleico	10,48 ± 3,39 ^{ab}	9,73 ± 3,22 ^b	14,93 ± 4,86 ^a
Ácido Elaídico	1,77 ± 1,02 ^b	2,70 ± 1,72 ^{ab}	4,45 ± 1,39 ^a
Ácido Vacênico	0,66 ± 1,63	0,63 ± 1,60	0,16 ± 0,09
Ácido Octadecadien-6, 11cis-óico	-	-	0,069 ± 0,061
Ácido Eicosatrien-7, 11, 14cis-óico	-	-	0,0203± 0,0288
Ácido Linoleico conjugado 10-trans, 12-cis	- ^b	- ^b	0,18 ± 0,10 ^a
Ácido Linoleico	12,78 ± 3,63 ^a	7,90 ± 3,09 ^b	3,04 ± 2,31 ^c
Ácido Eicosatrienóico (ETA)	-	-	0,23 ± 0,35
Ácido Gama-Linoleico	0,15 ± 0,18	0,10 ± 0,08	0,03 ± 0,04
Ácido Gadoleico	0 ± 0,426	0,519 ± 0,427	0,510 ± 0,462
Ácido Gondóico	-	0,011 ± 0,028	0,006 ± 0,017
Ácido alfa-linolênico	0,29 ± 0,26 ^a	0,07 ± 0,11 ^b	0,003 ± 0,10 ^b
Ácido Eicosadienóico	0,030 ± 0,046	0,017 ± 0,043	0,039 ± 0,047
Ácido Hidromel (Mead acid)	0,08 ± 0,13 ^b	0,40 ± 0,39 ^b	3,28 ± 1,52 ^a

Ácido Eicosatrien-5, 11, 14 cis-óico	-	0,0204 ± 0,05	0,195 ± 0,121
Ácido Eicosatrien-7, 10, 13 cis-óico	0 ± 0,061	0,019 ± 0,048	0,0251 ± 0,160
Continuação			
Ácido Dihomo γ linolênico	0,11 ± 0,21 ^b	0,21 ± 0,27 ^{ab}	0,46 ± 0,18 ^a
Ácido Eicosapentanoico (EPA)	0,03 ± 0,07 ^b	0,22 ± 0,31 ^b	1,29 ± 0,96 ^a
Ácido Araquidônico	18,95 ± 3,72 ^a	20,54 ± 3,15 ^a	13,06 ± 4,61 ^b
Ácido Eicosatrien-7, 10, 13 cis-óico	0,066 ± 0,093	-	0,137 ± 0,113
Ácido Adrênico	0,39 ± 0,37	0,85 ± 0,67	0,66 ± 0,78
Ácido Docosapentaen-4, 7, 10, 13, 16-óico	0,24 ± 0,23 ^b	1,30 ± 0,93 ^b	3,49 ± 2,13 ^a
Ácido Docosapentaenóico (DPA)	0,45 ± 0,38	0,38 ± 0,29	0,08 ± 0,08
Ácido Docosaexanóico (DHA)	5,74 ± 2,10 ^a	6,28 ± 2,24 ^a	2,07 ± 1,28 ^b
Soma	100	100	100
Ácidos graxos saturados	44,8 ± 5,22	45,45 ± 1,88	46,54 ± 3,66
Ácidos graxos insaturados	55,19 ± 5,2	54,10 ± 1,69	53,41 ± 3,5
Ácidos graxos monoinsaturados	15,78 ± 5,2 ^{ab}	15,74 ± 5 ^b	24,77 ± 7,4 ^a
Ácidos graxos poli-insaturados	39,40 ± 8,66 ^a	38,35 ± 6,24 ^a	28,64 ± 10,45 ^b
Ômega 3	6,07 ± 2,20 ^{ab}	6,57 ± 2,53 ^a	3,37 ± 2,19 ^b
Ômega 6	32,69 ± 5,92 ^a	29,91 ± 3,74 ^a	22,31 ± 6,10 ^b

Razão ômega 6/ômega 3	5,88 ± 1,67	5,16 ± 2,12	7,03 ± 2,65
Razão DHA/ARAQUIDÔNICO	0,29 ± 0,06 ^a	0,29 ± 0,07 ^a	0,15 ± 0,06 ^b
Razão EPA/ARAQUIDÔNICO	0,001 ± 0,004 ^b	0,008 ± 0,012 ^b	0,088 ± 0,049 ^a
Razão MONO/SAT	0,35 ± 0,11 ^b	0,34 ± 0,10 ^b	0,52 ± 0,12 ^a
Razão oleico/palmitoleico	0,37 ± 0,12 ^b	0,35 ± 0,07 ^b	0,54 ± 0,08 ^a
Razão araquidônico/linoleico	1,56 ± 0,40 ^b	2,90 ± 1,08 ^b	5,22 ± 2,21 ^a
Razão palmitoleico/palmítico	0,08 ± 0,46 ^b	0,07 ± 0,37 ^b	0,15 ± 0,02 ^a

Os valores são a média com desvio padrão para o número de ratos mostrados entre parênteses. Os valores médios com diferentes letras sobrescritas foram significativamente diferentes (P <0,05, teste de Tukey). DHA = Docosahexanoico; EPA = Eicosapentaenoico; MONO = ácidos graxos monoinsaturados; SAT = ácidos graxos saturados.

A soma dos ácidos graxos monoinsaturados foi maior no grupo CO em relação ao SO + CO e ambos não diferiram do SO, enquanto a soma de poliinsaturados foi menor em CO em comparação aos grupos SO + CO e SO. Além disso, a soma do ômega 6 foi menor no grupo CO do que no SO + CO e SO, enquanto a soma do ômega 3 foi menor no grupo CO do que no grupo SO + CO, mas não diferiu do grupo SO (Tabela 5).

A relação DHA/Araquidônico foi menor no grupo CO em relação ao SO + CO e SO. Por outro lado, as relações EPA/araquidônico, mono/sat, oleico/palmitoleico, araquidônico/linoleico, palmitoleico/palmítico foram maiores no grupo CO em relação ao SO+CO e SO (Tabela 5).

A glicemia em jejum não diferiu entre os grupos. Em contraste, a insulina foi menor no grupo CO em comparação ao SO+CO e ambos não diferiram do grupo SO. O HOMA-IR foi semelhante nos grupos CO e SO e ambos foram menores em comparação ao SO+CO (Figura 1).

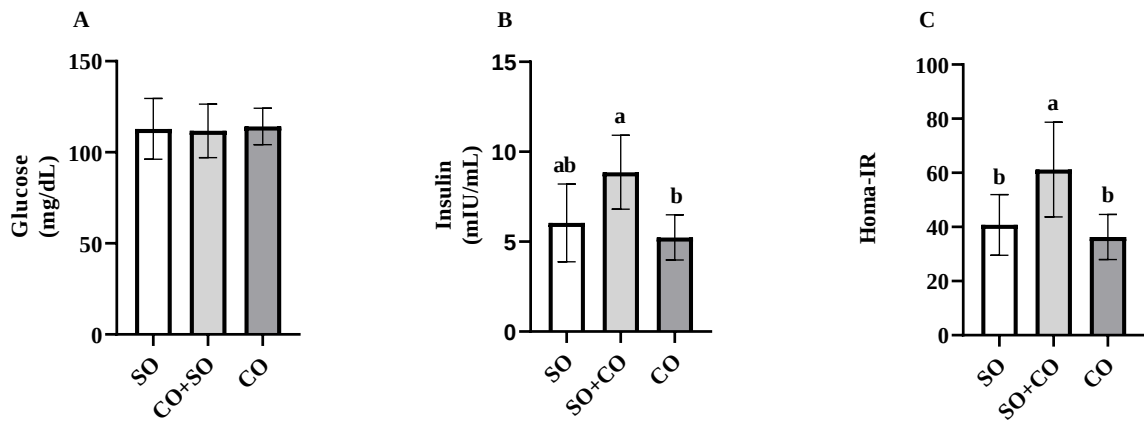


Figura 1. Concentrações de glicose (A) e insulina em jejum no sangue (B) e HOMA-IR (C) de ratos mantidos em dietas com óleo de soja (SO), óleo de soja + óleo de coco (SO + CO) ou óleo de coco (CO) (n = 6 ratos do grupo SO e n = 5 ratos dos grupos SO + CO e CO). Os valores médios com diferentes letras sobrescritas foram significativamente diferentes (P < 0,05, teste de Tukey).

A concentração de AST não diferiu entre os grupos. No entanto, ALT e PCR foram maiores no grupo SO+CO em comparação com SO e o CO não diferiu desses dois grupos. Por fim, o TG foi maior no grupo CO em relação ao SO e o SO+CO não diferiu dos dois grupos (Figura 2).

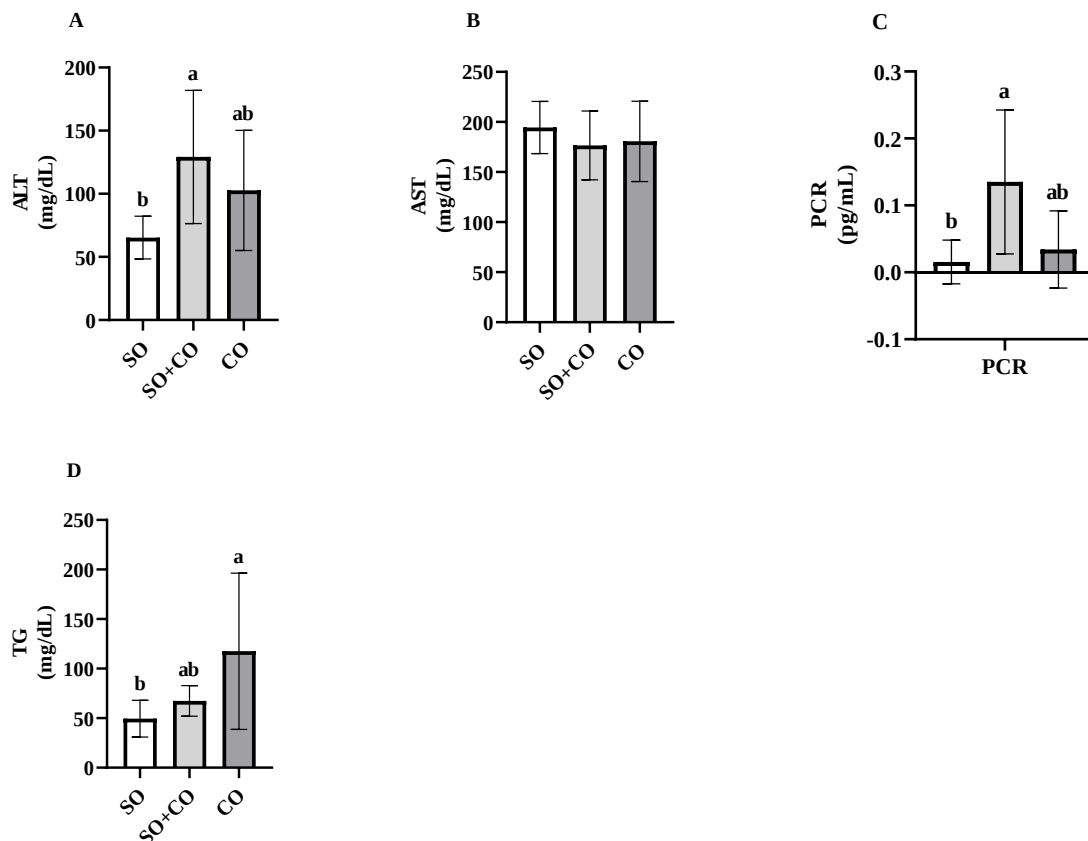


Figura 2. Concentrações de ALT (A), AST (B), PCR ultrasensível (C) e TG (D) séricos de

ratos mantidos em dietas com óleo de soja (SO), óleo de soja + óleo de coco (SO + CO) ou óleo de coco (CO) (n = 6 ratos do grupo SO e n = 5 ratos dos grupos SO + CO e CO). Os valores médios com diferentes letras sobrescritas foram significativamente diferentes ($P < 0,05$, teste de Tukey).

A expressão proteica das enzimas CPT1 e PKA no tecido hepático não diferiu entre os grupos. No entanto, a expressão de PPAR-alfa foi semelhante nos grupos CO e SO + CO e estes foram menores em comparação ao grupo SO. A expressão de SCD1 foi menor em CO em comparação aos grupos SO+CO e SO (Figura 3).

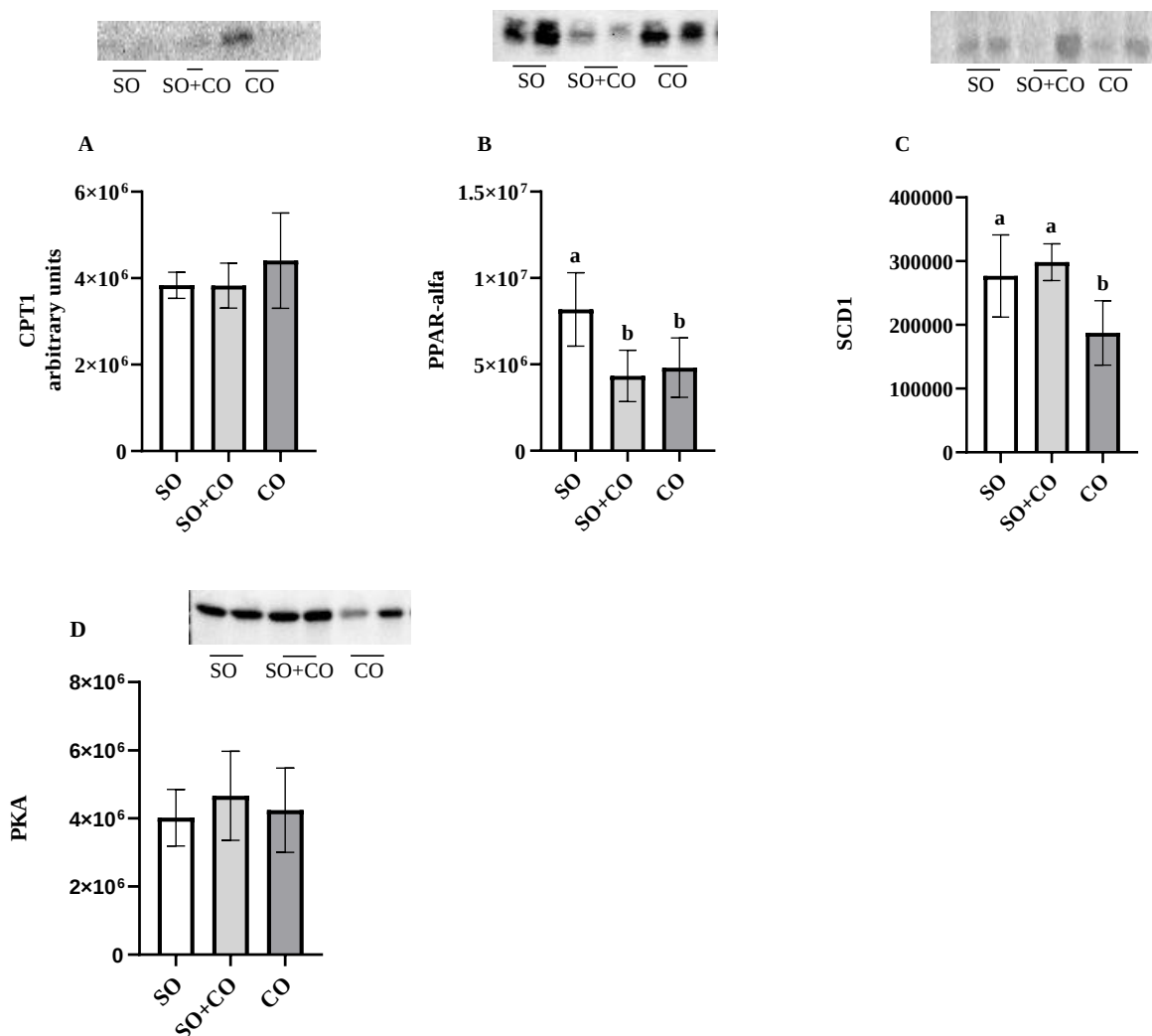


Figura 3. Nível proteico hepático de CPT1 (A), PPAR-alfa (B), SCD1 (C) e PKA (D) de ratos mantidos em óleo de soja (grupo SO), óleo de soja + óleo de coco (SO + CO) ou óleo de coco (CO) dietas (n = 6 ratos do grupo SO e n = 5 ratos dos grupos SO + CO e CO). Os valores médios com diferentes letras sobrescritas foram significativamente diferentes ($P < 0,05$, teste de Tukey).

O nível proteico da enzima glicogênio sintetase hepática foi menor no grupo SO+CO em relação ao SO e este último não diferiu do grupo CO. Por outro lado, a PEPCK não diferiu entre os grupos (Figura 4).

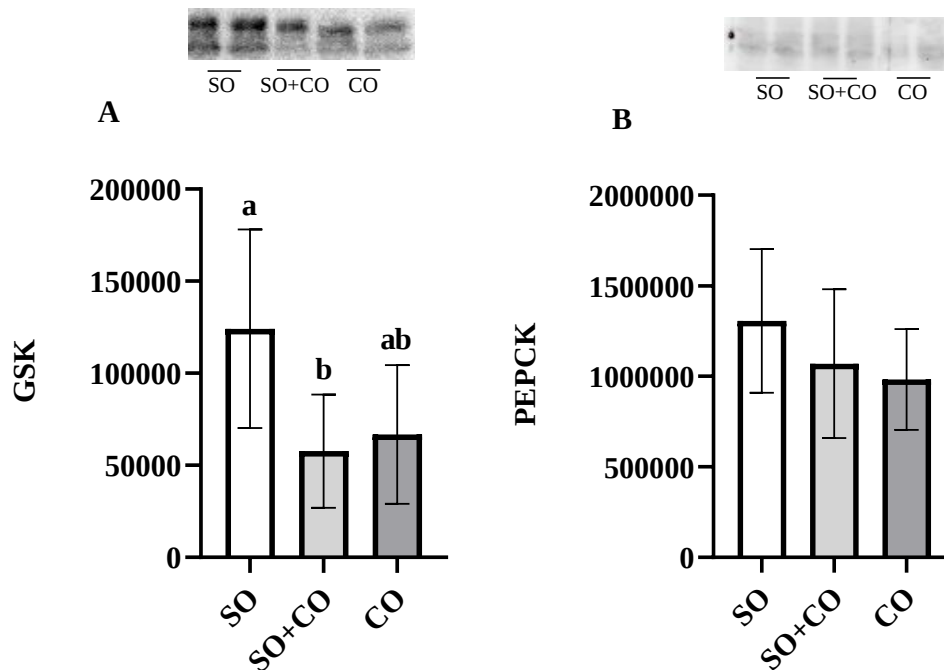


Figura 4. Nível proteico hepático das enzimas GSK (A) e PEPCK (B) de ratos mantidos em dieta à base de óleo de soja (grupo SO), óleo de soja + óleo de coco (SO + CO) ou óleo de coco (CO) (n = 6 ratos do grupo SO e n = 5 ratos dos grupos SO + CO e CO). Os valores médios com diferentes letras sobrescritas foram significativamente diferentes ($P < 0,05$, teste de Tukey).

O grupo SO apresentou estrutura normal da arquitetura do fígado (Figura 5A). Os animais do grupo SO+CO também não tiveram alterações significativas (Figura 5B).

Entretanto, os animais tratados com óleo de coco apresentavam um aumento no número de vasos na região do espaço porta (Figura 5C). O colágeno 3 não sofreu alterações nos dois tratamentos, assemelhando-se ao grupo SO (Figuras 5D-F). O colágeno 1 foi semelhante nos grupos SO e SO+CO (Figuras 5G e H). Porém, o grupo CO apresentou maior acúmulo de fibras colágenas do tipo 1 (Figura 5I) com diferenças estatísticas (Tabela 5).

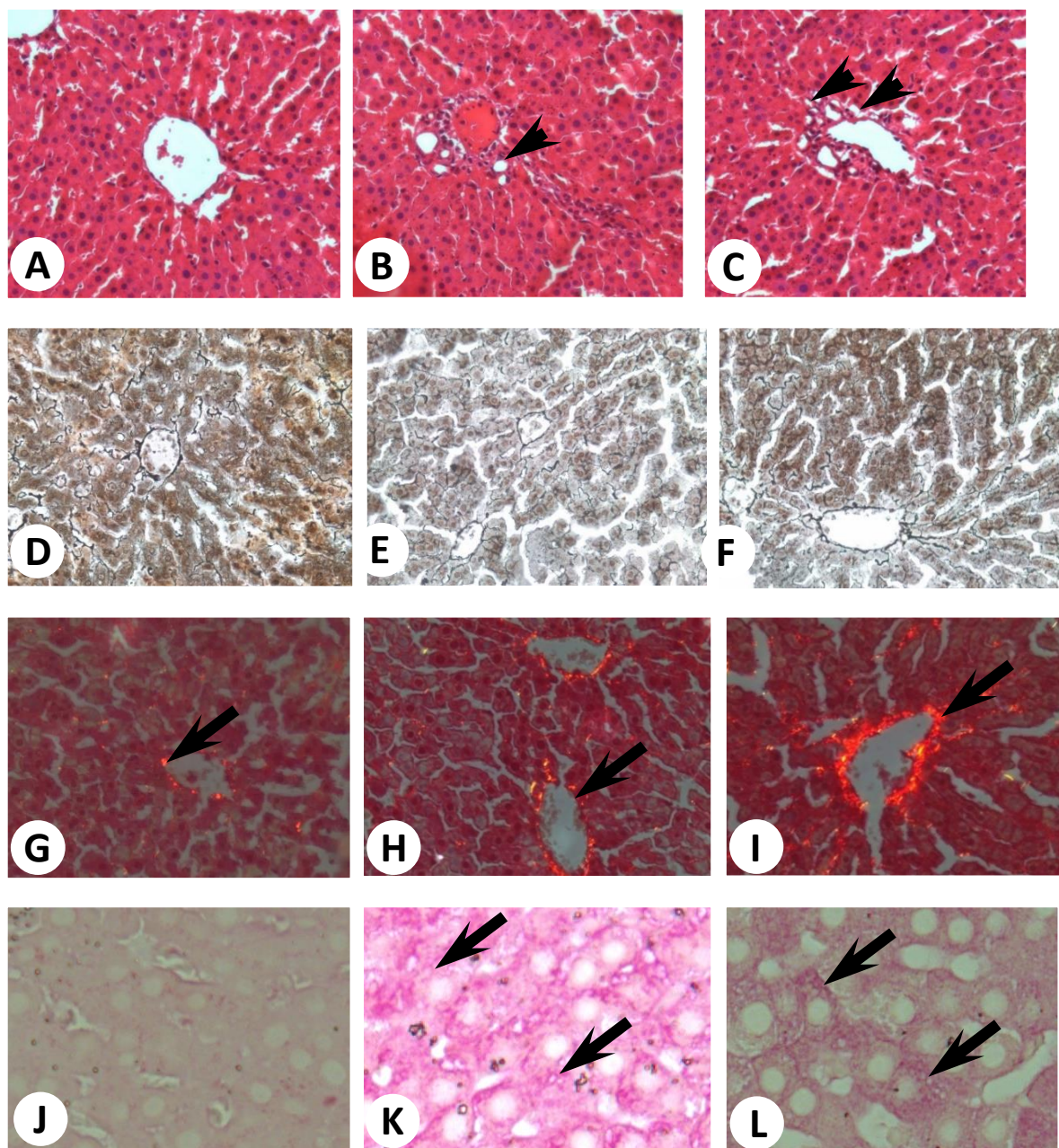


Figura 5. Avaliação da arquitetura do fígado de ratos mantidos dieta à base de óleo de soja (SO), óleo de soja + óleo de coco (SO + CO) e óleo de coco (CO). (A) Grupo SO apresentou arquiteturas normais dos hepatócitos e do espaço porta. (B) Grupo SO+CO exibiu estrutura normal (cabeça de seta). (C) Grupo tratado com óleo de coco (CO) apresentou aumento no número de vasos na região do espaço porta (cabeça de seta). (D-F) Na análise do colágeno 3, não foram evidenciadas alterações nos três grupos. (G) Nos grupo SO e (H) grupo SO+CO foi evidenciado colágeno 1 ao redor da veia centro lobular (seta). (I) O grupo CO apresentou maior acúmulo de colágeno 1 ao redor da veia centro lobular. (J) O grupo SO não apresentou acúmulo de glicogênio. (K) O grupo SO+CO apresentou pouco depósito de glicogênio (setas). (L) Grupo tratado com óleo de coco (CO) apresentou maior presença de glicogênio (setas).

1615 Coloração: (A-C) Hematoxilina e eosina, (D-F) Reticulina, (G-I) Sirius red e (J-L) PAS. Barra
1616 = 50 μ m.

1617 Avaliando a coloração de PAS, pode-se verificar um acúmulo glicogênio nos animais
1618 CO (Figura 5L). O grupo SO+CO não apresentou a formação de um quantitativo significativo
1619 de glicogênio (Figura 5K).

1620
1621 Tabela 6. Efeito do óleo de soja (grupo SO, 70 g/Kg), óleo de soja + coco (grupo SO+CO, 35
1622 g/kg de óleo de soja e 35 g/kg de óleo de coco) e do óleo de coco (grupo CO, 70 g/kg) na
1623 estrutura tecidual do fígado.

Grupo experimental	Acúmulo de colágeno 3 (escore 0-4)	Acúmulo de colágeno 1 (escore 0-4)	Neovascularização (escore 0-4)	Glicogênio (escore 0-3)	Total (escore 0-12)
Grupo SO	0,3 $\pm$ 0,3	0,3 $\pm$ 0,3	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0,5 $\pm$ 0,2
Grupo SO+CO	0,5 $\pm$ 0,3	0,5 $\pm$ 0,3	0,8 $\pm$ 0,3	0,6 $\pm$ 0,3	1,6 $\pm$ 0,5
Grupo CO	0,8 $\pm$ 0,2***	2,6 $\pm$ 0,3***	2,6 $\pm$ 0,3***	1,4 $\pm$ 0,2	7,6 $\pm$ 0,2***

1624 Dados estão expressos em média $\pm$ desvio padrão. As diferenças entre os grupos foram
1625 determinadas a partir dos valores originais utilizando análise de variância (OneWay ANOVA)
1626 seguidas, se significativas, pelo teste de Tukey. *** p<0,001.

1627 DISCUSSÃO

1628

1629 Avaliamos a influência de uma dieta normolipídica à base de óleo de coco sobre o
1630 perfil hepático de ácidos graxos e sua relação com a sensibilidade hepática à insulina em
1631 ratos. As dietas CO e SO+CO se assemelharam em alguns aspectos: predominância de ácido
1632 láurico e mirístico, e baixa concentração de ácido oleico. Apesar das altas concentrações de
1633 ácido láurico nas dietas à base de óleo de coco, esse ácido graxo foi detectado em baixas
1634 concentrações no fígado e inexistiu no soro, possivelmente devido a sua rápida oxidação e
1635 alongamento (RIOUX et al., 2003). Como esperado, a deficiência de ácidos graxos essenciais
1636 foi observada na dieta CO (ácido graxo linoleico encontrado em baixíssima concentração e
1637 alfa-linolênico inexistente), e se refletiu na presença de hidromel no soro e fígado dos animais
1638 desse grupo. Na deficiência alimentar de ácidos graxos essenciais o organismo produz o *mead*
1639 *acid* pelo alongamento e dessaturação do ácido oleico (GEISSLER; POWERS, 2017). Na
1640 dieta SO+CO essas deficiências parecem ter sido amenizadas, uma vez que o *mead acid* não
1641 foi detectado no soro e fígado. Dietas deficientes em ácidos graxos essenciais têm sido

associadas à diminuição do peso corporal, ao aumento da ingestão alimentar (VERGROESEN, 1976) e do metabolismo de repouso e a redução da eficiência alimentar (RAFAEL; PATZELT; ELMADFA, 1988; YAZBECK et al., 1989). Esses efeitos foram observados quando a deficiência de ácidos graxos essenciais foi acompanhada da redução de lipídios da dieta (dietas contendo 2% de lipídios) ou quando esses animais foram submetidos ao frio (5 °C). De acordo com esses estudos, a deficiência de ácidos graxos essenciais altera as propriedades estruturais e bioquímicas da barreira epidermal que causa perda de água e calor através da pele (MELTON et al., 1987), resultando em aumento do metabolismo de repouso para compensar a termólise e manter a homeotermia (RAFAEL; PATZELT; ELMADFA, 1988; YAZBECK et al., 1989). Em nosso estudo, a dieta CO não diminuiu a eficiência alimentar, embora os animais tenham apresentado aumento da ingestão alimentar, e manutenção do peso corporal. Provavelmente, a oferta de dieta normolipídica e a manutenção dos nossos animais em ambiente termoneutro tenham amenizado os efeitos da deficiência.

Sabe-se que a concentração de ácidos graxos no soro reflete tanto a ingestão dietética quanto os processos biológicos (MINEHIRA et al., 2008). Neste estudo, ao compararmos o perfil de ácidos graxos dietéticos com o sérico, verificamos predominância da síntese endógena de PUFAs, MUFAs, ácidos elaídico e aracdônico no grupo CO em comparação aos demais grupos. A menor proporção de aracdônico no soro dos animais mantidos com a dieta CO pode ter resultado da baixa proporção sérica do seu precursor, o ácido linoleico. Os SFAs séricos dos animais do grupo CO parecem ter originado da dieta. Os ácidos esteárico e elaídico do soro dos ratos do grupo SO+CO também resultaram da síntese endógena. Em adição, a maior proporção de MUFAs no soro desses animais em relação aos do grupo SO deve ser interpretada com cautela, visto que os animais do grupo SO+CO apresentaram uma maior proporção de ácido elaídico que é associado à resistência insulínica (ITCHO et al., 2017). Curiosamente, apesar do grupo CO também ter apresentado maior proporção de elaídico em relação ao grupo SO, a resistência à insulina foi observada apenas no fígado grupo SO+CO, tendo em vista os valores elevados do HOMA-IR, uma vez que este índice é validado para avaliar a sensibilidade à insulina (CACHO et al., 2008).

A resistência hepática à insulina é acompanhada de redução da concentração de glicogênio hepático associada à alteração do conteúdo e/ou atividade da enzima glicogênio sintase (MAGNUSSON et al., 1992). Em desacordo com essas observações, verificamos que no grupo SO+CO o conteúdo de glicogênio hepático não se alterou nem guardou relação com a concentração proteica da enzima glicogênio sintase. Isso pode ter resultado do aumento da atividade da glicogênio sintase ou do perfil de ácidos graxos hepáticos, especialmente os

polinsaturados da família ômega 3. Esses ácidos graxos desempenham papel essencial como particionadores de combustível, direcionando a glicose preferencialmente para a síntese de glicogênio (SHAHID; HUSSAIN, 2007). Em contrapartida, a resistência hepática à insulina verificada no grupo SO+CO foi acompanhada do aumento de dois marcadores de inflamação, a concentração sérica de PCR ultrasensível e a atividade da ALT, sendo este último o indicador mais preciso da inflamação hepática (BURGERT et al., 2006). O processo inflamatório não teve relação com o conteúdo de gordura ou com o perfil de ácidos graxos, nem alterou a morfologia hepática.

Em contrapartida, a dieta CO reduziu significativamente o conteúdo de gordura hepática e alterou a arquitetura do fígado, que apresentou aumento do número de vasos na região do espaço porta, acúmulo de glicogênio, e de fibras colágenas do tipo 1 ao redor da veia centro lobular. Embora as alterações na morfologia hepática apontem para a existência de processo inflamatório e resistência à insulina, esses quadros não foram confirmados pelos valores de ALT e HOMA-IR, respectivamente. Quanto ao aspecto inflamatório, ao avaliar o perfil de ácidos graxos no fígado, verificou-se maior concentração de hidromel (*mead acid*), confirmando a deficiência de ácidos graxos essenciais. Curiosamente, o *mead acid* é precursor de leucotrienos C3 e D3, que têm efeitos antiinflamatórios (HAMMARSTROM, 1981). Adicionalmente, o grupo CO apresenta maior proporção de ácido dihomo- γ -linolênico que interfere no metabolismo celular dos lipídios e na biossíntese dos eicosanóides (ciclooxigenase e lipoxigenase), podendo ser posteriormente convertido por células inflamatórias em ácido 15- (S) -hidroxi-8,11,13-eicosatrienóico e prostaglandina E1 (PGE1), que possui propriedades antiinflamatórias e antiproliferativas. Contudo, dihomo- γ -linolênico também é precursor do ácido araquidônico e por meio da via da ciclooxigenase resulta em PGE-2 que estimula a proliferação de células cancerosas (WANG; LIN; GU, 2012). A menor proporção de ácido aracdônico hepático encontrado no grupo CO em relação aos demais grupos, pode ter resultado da sua excessiva utilização para síntese de mediadores pró-inflamatórios (prostaglandinas, tromboxanos e leucotrienos). Porém, a menor proporção de ácido aracdônico associada a maior proporção de EPA resultou na razão EPA/aracdônico aumentada no grupo CO, apontando para menor efeito inflamatório (NELSON; RASKIN, 2019). Adicionalmente, esse grupo apresentou menor proporção de DHA, um ácido graxo da série ômega-3, que possui efeitos anti-inflamatório, imunomodulador e metabólico (HARRIS et al., 2008), além de reduzido conteúdo proteico da SCD-1. Sabe-se que a inibição genética e farmacológica da SCD-1 sensibiliza os hepatócitos à apoptose induzida por SFAs e *knockouts* de SCD-1 desenvolvem sinais de danos hepáticos e aumento de deposição de colágeno (LI et

al., 2009) e o aumento da atividade desta enzima contribui na síntese de ácidos graxos (JUÁREZ et al., 2006). Essas observações podem explicar a redução do conteúdo de gordura e presença de colágeno tipo 1 hepática desses animais.

O conjunto de resultados observados no grupo CO sugere a presença de processo inflamatório, porém não relacionada a aumento da deposição de lipídios hepáticos e à resistência à insulina, mas sim à fibrose e angiogênese. Sugerimos que o perfil desfavorável de ácidos graxos reduziu a gordura hepática, produziu dano tecidual persistente e inflamação. A redução da gordura hepática pode ter contribuído para a formação de fibrose (YAMAGUCHI et al., 2007). Adicionalmente, a inflamação pode ter ativado a permeabilidade celular e promovido o recrutamento de células inflamatórias mediado por quimiocinas (BRUNO et al., 2014; MARRA; TACKE, 2014; NOVO et al., 2014). Essas células produzem citocinas angiogênicas e fatores de crescimento que induzem a proliferação e migração de células endoteliais necessárias para a formação de novos vasos (BOSISIO et al., 2014; MARRA; TACKE, 2014; SIMPSON et al., 2003; TECCHIO; CASSATELLA, 2014). Além disso, o acúmulo de células inflamatórias juntamente com a fibrose podem ter contribuído para a hipóxia, por aumentar a resistência ao fluxo sanguíneo e ao suprimento de oxigênio no tecido lesado (MOON et al., 2009; NOVO et al., 2014; ROSMORDUC; HOUSSET, 2010). A fibrogênese é regulada, entre outros fatores, pela apelina, uma adipocina com múltiplos efeitos fisiológicos e patológicos, incluindo anti-inflamatórios. Curiosamente, a apelina tem sido associada à reversão da diminuição do glicogênio hepático induzido por TNF- α , sendo esse efeito mediado pela via JNK-IRS1-AKT-GSK em células HepG2, hepatócitos e tecido hepático de ratos (CHU et al., 2013). A proporção aumentada de EPA no fígado do grupo CO corrobora a hipótese da modulação da sensibilidade à insulina por apelina, considerando que esse ácido graxo tem sido relacionado com aumento da sua expressão gênica e concentração (YUZHASHIAN et al., 2018). A maior deposição de glicogênio hepático e conteúdo de GSK restaurados nos ratos mantidos com dieta CO também reforçam essa suposição.

Assim, os resultados deste estudo sugerem que a dieta CO produziu um processo inflamatório intenso resultante da oferta excessiva de SFAs e ausência de ácidos graxos essenciais, que culminou com a lesão do tecido hepático. A presença dos ácidos graxos essenciais no grupo SO+CO parece ter amenizado o processo inflamatório retardando o desarranjo da estrutura do fígado, porém sem protegê-lo dos efeitos sobre a sensibilidade à insulina.

1744 REFERÊNCIAS

- 1745 BHAVSAR, N.; ST-ONGE, M.-P. The diverse nature of saturated fats and the case of
1746 medium-chain triglycerides. **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**, v.
1747 19, n. 2, p. 81–87, 1 mar. 2016.
- 1748
1749 BOSISIO, D. et al. Angiogenic and antiangiogenic chemokines. **Chemical Immunology and**
1750 **Allergy**, v. 99, p. 89–104, 2014.
- 1751
1752 BRUNO, A. et al. Orchestration of Angiogenesis by Immune Cells. **Frontiers in Oncology**,
1753 v. 4, 2 jul. 2014.
- 1754
1755 BUETTNER, R. et al. Defining high-fat-diet rat models: metabolic and molecular effects of
1756 different fat types. **Journal of Molecular Endocrinology**, v. 36, n. 3, p. 485–501, jun. 2006.
- 1757
1758 BURGERT, T. S. et al. Alanine Aminotransferase Levels and Fatty Liver in Childhood
1759 Obesity: Associations with Insulin Resistance, Adiponectin, and Visceral Fat. **The Journal of**
1760 **Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 91, n. 11, p. 4287–4294, 1 nov. 2006.
- 1761
1762 CATHERINE GEISSLER; HILARY POWERS. **Human Nutrition**. 13. ed. [s.l.] Online
1763 Resource Centre, 2017. v. 1
- 1764
1765 CACHO, J. et al. Validation of simples indexes to assess insulin sensitivity during pregnancy
1766 in Wistar and Sprague-Dawley rats. **American Journal of Physiology, Regulatory,**
1767 **integrative and comparative physiology**, v. 295, p. 1269–1276, 15 sep. 2008.
- 1768
1769 CHU, J. et al. Apelin Ameliorates TNF- α -Induced Reduction of Glycogen Synthesis in the
1770 Hepatocytes through G Protein-Coupled Receptor APJ. **PLoS ONE**, v. 8, n. 2, 21 fev. 2013.
- 1771
1772 DEOL, P. et al. Soybean Oil Is More Obesogenic and Diabetogenic than Coconut Oil and
1773 Fructose in Mouse: Potential Role for the Liver. **PLOS ONE**, v. 10, n. 7, p. e0132672, 22 jul.
1774 2015.
- 1775
1776 DONNELLY, K. L. et al. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in
1777 patients with nonalcoholic fatty liver disease. **Journal of Clinical Investigation**, v. 115, n. 5,
1778 p. 1343–1351, 2 maio 2005.
- 1779
1780 EYRES, L. et al. Coconut oil consumption and cardiovascular risk factors in humans.
1781 **Nutrition Reviews**, v. 74, n. 4, p. 267–280, 1 abr. 2016.
- 1782
1783 FABBRINI, E. et al. Alterations in Adipose Tissue and Hepatic Lipid Kinetics in Obese Men
1784 and Women With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. **Gastroenterology**, v. 134, n. 2, p. 424–
1785 431, fev. 2008.
- 1786
1787 FOLCH J.; LEES, M.; SLOANE STANLEY, G.H. (1957) A simple method for the isolation
1788 and purification of total lipides from animal tissues. **Journal of Biological Chemistry**, v.
1789 226, p. 497–509.
- 1790
1791 GELIEBTER, A. et al. Overfeeding with medium-chain triglyceride diet results in diminished
1792 deposition of fat. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 37, n. 1, p. 1–4, 1 jan.

- 1793 1983b.
1794
- 1795 GENG, S. et al. Medium-chain triglyceride ameliorates insulin resistance and inflammation in
1796 high fat diet-induced obese mice. **European Journal of Nutrition**, v. 55, n. 3, p. 931–940, 1
1797 abr. 2016.
1798
- 1799 GOMES, S. V. et al. Different source of commercial vegetable oils may regulate metabolic,
1800 inflammatory and redox status in healthy rats. **Journal of Functional Foods**, v. 66, p.
1801 103780, 1 mar. 2020.
1802
- 1803 HAMMARSTROM, S. Conversion of 5,8,11-eicosatrienoic acid to leukotrienes C3 and D3.
1804 **Journal of Biological Chemistry**, v. 256, n. 5, p. 2275–2279, 1981.
1805
- 1806 HARFORD, K. A. et al. Fats, inflammation and insulin resistance: insights to the role of
1807 macrophage and T-cell accumulation in adipose tissue. **Proceedings of the Nutrition**
1808 **Society**, v. 70, n. 4, p. 408–417, 12 nov. 2011.
1809
- 1810 HARRIS, W. S. et al. Omega-3 fatty acids and coronary heart disease risk: Clinical and
1811 mechanistic perspectives. **Atherosclerosis**, v. 197, n. 1, p. 12–24, mar. 2008.
1812
- 1813 IMAMURA, F. et al. Effects of Saturated Fat, Polyunsaturated Fat, Monounsaturated Fat, and
1814 Carbohydrate on Glucose-Insulin Homeostasis: A Systematic Review and Meta-analysis of
1815 Randomised Controlled Feeding Trials. **PLOS Medicine**, v. 13, n. 7, p. e1002087, 19 jul.
1816 2016.
1817
- 1818 ITCHO, K. et al. Association between serum elaidic acid concentration and insulin resistance
1819 in two Japanese cohorts with different lifestyles. **Journal of Atherosclerosis and**
1820 **Thrombosis**, v. 24, n. 12, p. 1206–1214, 2017.
1821
- 1822 JAKOBSEN, M. U. et al. Major types of dietary fat and risk of coronary heart disease: a
1823 pooled analysis of 11 cohort studies. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 89, n.
1824 5, p. 1425–1432, 1 maio 2009.
1825
- 1826 JUÁREZ, G. R. et al. Critical role of stearyl-CoA desaturase-1 (SCD1) in the onset of diet-
1827 induced hepatic insulin resistance. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 116, n. 6, p.
1828 1686-1695, 1 jun 2006.
1829
- 1830 KERSHAW, E. E.; FLIER, J. S. Adipose Tissue as an Endocrine Organ. **The Journal of**
1831 **Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 89, n. 6, p. 2548–2556, jun. 2004.
1832
- 1833 LEE, Y.-Y. et al. Short term and dosage influences of palm based medium- and long-chain
1834 triacylglycerols on body fat and blood parameters in C57BL/6J mice. **Food Funct.**, v. 5, n. 1,
1835 p. 57–64, jan. 2014b.
1836
- 1837 LEYTON, J.; DRURY, P. J.; CRAWFORD, M. A. Differential oxidation of saturated and
1838 unsaturated fatty acids in vivo in the rat. **British Journal of Nutrition**, v. 57, n. 3, p. 383–
1839 393, 9 maio 1987.
1840
- 1841 LI, Z. Z. et al. Hepatic Lipid Partitioning and Liver Damage in Nonalcoholic Fatty Liver
1842 Disease. **Journal of Biological Chemistry**, v. 284, n. 9, p. 5637–5644, 27 fev. 2009.

- 1843
1844 MAGNUSSON, I. et al. Increased rate of gluconeogenesis in type II diabetes mellitus. A ¹³C
1845 nuclear magnetic resonance study. **Journal of Clinical Investigation**, v. 90, n. 4, p. 1323–
1846 1327, 1 out. 1992.
- 1847
1848 MARRA, F.; TACKE, F. **Roles for chemokines in liver disease** Gastroenterology W.B.
1849 Saunders, , 2014.
- 1850
1851 MARTEN, B.; PFEUFFER, M.; SCHREZENMEIR, J. Medium-chain triglycerides.
1852 **International Dairy Journal**, v. 16, n. 11, p. 1374–1382, nov. 2006.
- 1853
1854 MAURY, E.; BRICHARD, S. M. Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and
1855 metabolic syndrome. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 314, n. 1, p. 1–16, 15 jan.
1856 2010.
- 1857
1858 MELTON, J. L. et al. Effects of essential fatty acid deficiency on epidermal O-
1859 acylsphingolipids and transepidermal water loss in young pigs. **Biochimica et Biophysica**
1860 **Acta (BBA) - Lipids and Lipid Metabolism**, v. 921, n. 2, p. 191–197, set. 1987.
- 1861
1862 MENSINK, R. P. et al. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum
1863 total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60
1864 controlled trials. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 77, n. 5, p. 1146–1155, 1
1865 maio 2003b.
- 1866
1867 MINEHIRA, K. et al. Blocking VLDL secretion causes hepatic steatosis but does not affect
1868 peripheral lipid stores or insulin sensitivity in mice. **Journal of Lipid Research**, v. 49, n. 9,
1869 p. 2038–2044, set. 2008.
- 1870
1871 MOON, J.-O. et al. Reduced liver fibrosis in hypoxia-inducible factor-1-deficient mice. **Am J**
1872 **Physiol Gastrointest Liver Physiol**, v. 296, p. 582–592, 2009.
- 1873
1874 NELSON, J. R.; RASKIN, S. The eicosapentaenoic acid:arachidonic acid ratio and its clinical
1875 utility in cardiovascular disease. **Postgraduate Medicine**, v. 131, n. 4, p. 268-277, 19 maio
1876 2019.
- 1877
1878 NOVO, E. et al. Cellular and molecular mechanisms in liver fibrogenesis. **Archives of**
1879 **Biochemistry and Biophysics**, v. 548, p. 20-37, 15 abr. 2014.
- 1880
1881 RAFAEL, J.; PATZELT, J.; ELMADFA, I. Effect of Dietary Linoleic Acid and Essential
1882 Fatty Acid Deficiency on Resting Metabolism, Nonshivering Thermogenesis and Brown
1883 Adipose Tissue in the Rat. **The Journal of Nutrition**, v. 118, n. 5, p. 627–632, 1 maio 1988.
- 1884
1885 RIOUX, V. et al. Although it is rapidly metabolized in cultured rat hepatocytes, lauric acid is
1886 used for protein acylation. **Reproduction Nutrition Development**, v. 43, n. 5, p. 419–430,
1887 set. 2003.
- 1888
1889 ROSMORDUC, O.; HOUSSET, C. Hypoxia: A link between fibrogenesis, angiogenesis, and
1890 carcinogenesis in liver disease. **Seminars in Liver Disease**, v. 30, n. 3, p 258-270, 2010.
- 1891
1892 SACKS, F. M. et al. Dietary Fats and Cardiovascular Disease: A Presidential Advisory From

- the American Heart Association. **Circulation**, v. 136, n. 3, p. e1–e23, 18 jul. 2017b.
- SANKARARAMAN, S.; SFERRA, T. J. Are We Going Nuts on Coconut Oil? **Current Nutrition Reports**, v. 7, n. 3, p. 107–115, 4 set. 2018b.
- SANTOS, H. O. et al. Coconut oil intake and its effects on the cardiometabolic profile – A structured literature review. **Progress in Cardiovascular Diseases**, v. 62, n. 5, p. 436–443, 1 set. 2019b.
- SCHÖNFELD, P.; WOJTCZAK, L. Short- and medium-chain fatty acids in energy metabolism: the cellular perspective. **Journal of Lipid Research**, v. 57, n. 6, p. 943–954, 1 jun. 2016b.
- SHAHID, G.; HUSSAIN, T. GRK2 negatively regulates glycogen synthesis in mouse liver FL83B cells. **Journal of Biological Chemistry**, v. 282, n. 28, p. 20612–20620, 13 jul. 2007.
- SIMPSON, K. J. et al. Chemokines in the pathogenesis of liver disease: so many players with poorly defined roles. **Clinical Science**, v. 104, n. 1, p. 47–63, 1 jan. 2003.
- ST-ONGE, M.-P.; JONES, P. J. H. Physiological Effects of Medium-Chain Triglycerides: Potential Agents in the Prevention of Obesity. **The Journal of Nutrition**, v. 132, n. 3, p. 329–332, 1 mar. 2002b.
- SWIFT, L. L. et al. Medium-chain fatty acids: evidence for incorporation into chylomicron triglycerides in humans. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 52, n. 5, p. 834–836, 1 nov. 1990b.
- TECCHIO, C.; CASSATELLA, M. A. Neutrophil-derived cytokines involved in physiological and pathological angiogenesis. **Chemical Immunology and Allergy**, v. 99, p. 123–137, 2014.
- TERADA, S. et al. Dietary intake of medium- and long-chain triacylglycerols ameliorates insulin resistance in rats fed a high-fat diet. **Nutrition**, v. 28, n. 1, p. 92–97, jan. 2012.
- TSUJI, H. et al. Dietary Medium-Chain Triacylglycerols Suppress Accumulation of Body Fat in a Double-Blind, Controlled Trial in Healthy Men and Women. **The Journal of Nutrition**, v. 131, n. 11, p. 2853–2859, 1 nov. 2001b.
- VERGROESEN, A. J. Early Signs of Polyunsaturated Fatty Acid Deficiency. In: **Biblhca Nutr. Dieta**, p. 19–26, 1976.
- VIANA, S. et al. Different source of commercial vegetable oils may regulate metabolic, inflammatory and redox status in healthy rats. **Journal of Functional Foods**, v. 66, 2020.
- WALLACE, T. C. Health Effects of Coconut Oil — A Narrative Review of Current Evidence. **Journal of the American College of Nutrition**, v. 0, n. 0, p. 1–11, 2018.
- WANG, D. D. et al. Association of Specific Dietary Fats With Total and Cause-Specific Mortality. **JAMA Internal Medicine**, v. 176, n. 8, p. 1134, 1 ago. 2016.
- WANG, X.; LIN, H.; GU, Y. Multiple roles of dihomo- γ -linolenic acid against proliferation

- 1943 diseases. **Lipids in Health and Disease**, 2012.
- 1944
- 1945 WOODS, S. C. et al. A Controlled High-Fat Diet Induces an Obese Syndrome in Rats. **The**
- 1946 **Journal of Nutrition**, v. 133, n. 4, p. 1081–1087, 1 abr. 2003.
- 1947
- 1948 XU, Q. et al. Medium-chain fatty acids enhanced the excretion of fecal cholesterol and cholic
- 1949 acid in C57BL/6J mice fed a cholesterol-rich diet. **Bioscience, Biotechnology and**
- 1950 **Biochemistry**, v. 77, n. 7, p. 1390–1396, 2013.
- 1951
- 1952 YAMAGUCHI, K. et al. Inhibiting triglyceride synthesis improves hepatic steatosis but
- 1953 exacerbates liver damage and fibrosis in obese mice with nonalcoholic steatohepatitis.
- 1954 **Hepatology**, v. 45, n. 6, p. 1366–1374, jun. 2007.
- 1955
- 1956 YAO, L. et al. Roles of the Chemokine System in Development of Obesity, Insulin
- 1957 Resistance, and Cardiovascular Disease. **Journal of Immunology Research**, v. 2014, p. 1–
- 1958 11, 2014.
- 1959
- 1960 YAZBECK, J. et al. The effects of essential fatty acid deficiency on brown adipose tissue
- 1961 activity in rats maintained at thermal neutrality. **Comparative Biochemistry and Physiology**
- 1962 **Part A: Physiology**, v. 94, n. 2, p. 273–276, jan. 1989.
- 1963
- 1964 YUZHASHIAN, E. et al. Is apelin gene expression and concentration affected by dietary
- 1965 intakes? A systematic review. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 58, n. 4,
- 1966 p. 680–688, 4 mar. 2018.
- 1967
- 1968 ŽÁČEK, P. et al. Dietary saturated fatty acid type impacts obesity-induced metabolic
- 1969 dysfunction and plasma lipidomic signatures in mice. **The Journal of Nutritional**
- 1970 **Biochemistry**, v. 64, p. 32–44, 1 fev. 2019b.
- 1971
- 1972
- 1973