

Efeito dos ácidos graxos n-3 e n-6 na expressão de genes do metabolismo de lipídeos e risco de aterosclerose

Effects of n-3 and n-6 fatty acids on the expression of genes involved in the lipid metabolism and risk of atherosclerosis

Helena Fonseca RAPOSO¹

RESUMO

A aterosclerose, principal responsável pela patogênese do infarto miocárdico e cerebral, bem como pela gangrena e por outras doenças vasculares periféricas, permanece como principal causa de morbidade e mortalidade nas populações "ocidentalizadas". Estima-se que 17,5 milhões de pessoas morreram por doenças cardiovasculares em 2005, o que representou 30% das causas de morte nesse ano, e que, em 2015, 20 milhões de pessoas morrerão por doenças cardiovasculares no mundo. Os ácidos graxos n-3, principalmente os de cadeia longa, encontrados nos peixes, têm-se mostrado particularmente úteis na prevenção e tratamento de doenças como dislipidemias, diabetes *mellitus* e obesidade, apresentando importante efeito cardioprotetor. Nesse contexto, pesquisas têm evidenciado que ao menos parte dos benefícios dos ácidos graxos eicosapentaenóico e docosahexaenóico sobre o risco de doenças cardiovasculares é decorrente da modulação de genes responsivos aos receptores ativados por proliferadores de peroxissomos e envolvidos no metabolismo lipídico. Nesta revisão, pretende-se expor alguns mecanismos de ação dos ácidos graxos n-3 e n-6 sobre o metabolismo de lipídeos e de lipoproteínas. Conclui-se que muitos aspectos que contribuem para o risco de doenças cardiovasculares são afetados pela ingestão de n-3. Além da redução de triglicérides, fatores como o aumento de adiponectina, a redução da concentração de colesterol plasmático e a melhora do transporte reverso de colesterol também são responsáveis pela redução do risco de aterosclerose promovida pelos ácidos graxos n-3. No entanto, ainda são necessários estudos adicionais para definir mais claramente os mecanismos celulares e moleculares responsáveis pelo efeito cardioprotetor dos ácidos graxos n-3.

Termos de indexação: Ácidos graxos insaturados. Ácidos graxos ômega-3. Ácidos graxos ômega-6. Metabolismo lipídeos. Receptores ativados por proliferadores de peroxissomos.

ABSTRACT

Atherosclerosis, the main cause of myocardial infarction, stroke, gangrene and other peripheral vascular diseases, also persists as the main cause of morbidity and mortality in Western populations. Roughly 17.5 million people

¹ Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Biologia, Departamento de Fisiologia e Biofísica, Laboratório de Metabolismo de Lipídeos. Cidade Universitária Zeferino Vaz, s/n., 13083-970, Campinas, SP, Brasil. Correspondência para/Correspondence to: H.F. RAPOSO. E-mail: <raposohelena@yahoo.com.br>.

died from cardiovascular diseases in 2005, representing 30% of the causes of death in that year, and in 2015, another 20 million people will die of cardiovascular diseases around the world. The n-3 fatty acids, especially the long-chain n-3 found in fish, have been shown to be particularly effective in the prevention and treatment of diseases such as dyslipidemias, diabetes mellitus and obesity, presenting an important cardioprotective effect. In this context, studies have found that at least some of the cardiovascular benefits associated with eicosapentaenoic and docosahexaenoic fatty acids regard the modulation of genes that respond to the peroxisome proliferator-activated receptors involved in lipid metabolism. This review will discuss some of the mechanisms of action of some n-3 and n-6 fatty acids on the metabolism of lipids and lipoproteins. In conclusion, many aspects that contribute to the risk of cardiovascular diseases are affected by n-3 intake. N-3 fatty acids not only reduce triglycerides, but also promote factors that increase adiponectin, reduce blood cholesterol levels and improve the reverse cholesterol transport, and all of these contribute to reducing the risk of atherosclerosis. However, additional studies are still necessary to elucidate all the cellular and molecular mechanisms responsible for the cardioprotective effect of n-3 fatty acids.

Indexing terms: Fatty acids, unsaturated. Fatty acid, omega 3. Fatty acid, omega 6. Lipid metabolism. Peroxisome proliferator-activated receptor.

INTRODUÇÃO

A aterosclerose - principal responsável pela patogênese do infarto miocárdico, pelo acidente vascular cerebral e por doenças vasculares periféricas, como a gangrena - permanece como principal causa de morbidade e mortalidade nas populações "ocidentalizadas".

Estima-se que 17,5 milhões de pessoas morreram por Doenças Cardiovasculares (DCV) em 2005, o que representou 30% das causas de morte nesse ano. Em 2015, a estimativa é que 20 milhões de pessoas morrerão por DCV¹.

A aterosclerose está associada a fatores genéticos, ao sexo, à idade, ao tabagismo, ao sedentarismo, ao sobrepeso, à hipertensão, às dislipidemias e ao diabetes.

Os hábitos alimentares, principalmente o consumo de gordura e colesterol, sempre receberam atenção na prevenção das DCV. Recentemente, o enfoque para adequação e recomendação dietética da gordura mudou. Assim, tem-se valorizado a melhora na qualidade da gordura consumida, ficando a quantidade de gordura da dieta em segundo plano. Nesse sentido, alguns tipos de gordura ganharam espaço como benéficos à saúde. Entre eles, os ácidos graxos n-3, principalmente os de cadeia longa, encontrados nos peixes, têm-se mostrado particularmente úteis na prevenção e tratamento de doenças como dislipidemias, diabetes *Mellitus* e obesidade, apresentando importante efeito cardioprotetor^{2,3}.

O estudo da interferência dos nutrientes e de outros componentes químicos presentes na dieta sobre a expressão gênica é chamado de nutrigenômica. Neste contexto, pesquisas têm evidenciado que, ao menos parte dos benefícios dos ácidos graxos eicosapentaenóico (EPA) e Docosahexaenóico (DHA) sobre o risco de DCV é decorrente da modulação de genes envolvidos no metabolismo lipídico.

Nesta revisão, serão expostos alguns mecanismos de ação dos ácidos graxos n-3 e n-6 sobre o metabolismo de lipídeos e de lipoproteínas.

Metabolismo de lipoproteínas e aterosclerose

Anormalidades no metabolismo das lipoproteínas plasmáticas, principalmente em Lipoproteínas de Baixa Densidade (LDL) e Lipoproteínas de Alta Densidade (HDL), são fatores de risco primários para aterosclerose, cuja lesão mais precocemente reconhecível caracteriza-se por uma agregação de macrófagos carregados de colesterol (*foam cells*) e linfócitos T na íntima arterial, a chamada *fatty streak*. As lesões iniciais progridem em função de uma resposta inflamatória-fibroproliferativa exagerada à injúria ou disfunção das células endoteliais e musculares lisas da parede arterial^{4,5}.

A homeostase do colesterol no compartimento plasmático e nos tecidos é regulada por

processos fisiológicos complexos que envolvem a síntese e a secreção de lipoproteínas, a atividade de receptores celulares específicos para as lipoproteínas, a atividade de enzimas lipolíticas e a de proteínas de transferência de lipídeos.

Efeito dos ácidos graxos n-3 e n-6 sobre o metabolismo de lipoproteínas e risco de aterosclerose

Os Ácidos Graxos (AG) são ácidos monocarboxílicos classificados pelo tamanho da cadeia carbônica, podendo ser de cadeia curta (de 2 a 4 carbonos), média (6 a 12 carbonos) ou longa (acima de 12 carbonos). Normalmente apresentam número par de carbonos pelo fato de sua síntese biológica ocorrer pela adição sucessiva de moléculas de acetil CoA⁶. Eles podem apresentar apenas ligações simples, sendo denominados saturados *Saturated Fatty Acid* (SAFA), apenas uma dupla ligação, os monoinsaturados *Monounsaturated Fatty Acid* (MUFA) e duas ou mais insaturações, os poliinsaturados *Poliunsaturated Fatty Acid* (PUFA).

Uma notação comum para o tipo de AG é dada pelo número de carbonos da cadeia, seguido pelo número de insaturações. Assim, os AG palmítico, oleico e linoleico são representados como 16:0, 18:1 e 18:2, respectivamente.

Os PUFA são classificados ainda quanto à localização da primeira insaturação a partir do terminal metil, o que define a nomenclatura ômega (ω ou n). Dessa forma, os PUFA compõem famílias de AG n-9, n-6 e n-3, representadas pelos ácidos oleico, linoleico e linolênico respectivamente. Os ácidos linoleico (18:2 n-6) e α -linolênico (18:3 n-3) são essenciais, portanto devem ser obtidos pela dieta, possibilitando que o organismo sintetize os demais AG de suas famílias, como o ácido araquidônico - AA (20:4 n-6) e os ácidos eicosapentaenóico - EPA (20:5 n-3) e docosaheptaenóico - DHA (22:6 n-3)⁷.

Os PUFA n-6 encontram-se nas castanhas, sementes e nos óleos vegetais, como os de milho

e soja⁷. Já os PUFA n-3 são encontrados nos peixes, principalmente savelha, salmão, atum e anchova⁸. O ácido α -linolênico (18:3 n-3) tem como principal fonte a semente de linhaça, cujo óleo contém 53% de ácido α -linolênico⁹. Entretanto, a conversão desse AG em EPA e DHA, principais responsáveis pelos efeitos terapêuticos dos AG n-3, é modesta (cerca de 6%)¹⁰. Os PUFA n-6 são precursores de prostanoídes série-2 e leucotrienos série-4, que estão associados a atividades pró-inflamatória e pró-trombótica, e os PUFA n-3 são precursores de prostanoídes série-3 e leucotrienos série-5, que estão associados às propriedades anti-inflamatórias e antitrombóticas¹¹. Os benefícios dos AG n-3 são sugeridos pela baixa prevalência de doenças cardiovasculares em populações que consomem abundantemente peixes e frutos do mar². Tais benefícios têm sido confirmados em estudos experimentais com animais, humanos e culturas de células¹². Os AG n-3 têm-se mostrado efetivos no tratamento de dislipidemias, DCV, diabetes melitos tipo 2, resistência à insulina e hipertensão¹³. Em uma meta-análise³ foi verificado que o consumo de peixe ou óleo de peixe reduziu o risco de morte por doenças cardiovasculares e morte súbita. A ingestão modesta de cerca de 250-500mg/dia de EPA e DHA (quantidade encontrada em 25g de salmon ou 50g de atum)¹⁴ reduz em 25% ou mais o risco relativo de mortalidade, enquanto que ingestões maiores não promovem reduções adicionais no risco de mortalidade.

Segundo a *American Heart Association*¹⁵, pessoas saudáveis devem consumir pelo menos duas porções de peixe por semana. Já indivíduos com DCV deveriam ingerir 1g de EPA e DHA por dia, o que para a maioria é possível apenas com uso de suplementos. Para indivíduos hipertriglicéridêmicos a recomendação é de 2g a 4g por dia.

Além do consumo de peixes ou de suplementos, a ingestão dos AG n-3 também pode ser aumentada pelo consumo de alimentos fortificados. Muitos desses produtos, como pães, leite e ovos, já são encontrados no mercado. Entretanto, existem poucas publicações que avaliem

os efeitos do consumo desses alimentos. Ohman *et al.*¹⁶ verificaram que o consumo de ovo contendo AG n-3 (9,3% ALA, 0,2% EPA, 1,5% DHA) causou efeitos associados à redução do risco de mortalidade por DCV e diabetes.

Ácidos graxos n-3 e n-6 e a expressão de genes do metabolismo lipídico

Muitos dos efeitos dos ácidos graxos poliinsaturados sobre o metabolismo, a diferenciação e o crescimento celular ocorrem por meio de alterações no padrão de expressão dos genes responsivos aos Receptores Ativados por Proliferadores de Peroxissomos (PPAR)¹⁷.

Os PPAR são membros da superfamília de receptores de hormônios esteróides que atuam como fatores de transcrição ativados por ligantes. Tais receptores ocorrem em três diferentes isoformas (α , β/δ e γ), que exibem padrões de expressão tecido-específicos e modulam a transcrição de diferentes genes envolvidos na homeostase e no metabolismo lipídico^{18,19}.

Quando ativados, os PPAR formam heterodímeros com o receptor do ácido 9-cis retinóico (RXR), que se ligam a elementos responsivos (PPRE) na região promotora dos genes alvos, alterando sua velocidade de transcrição^{19,20}. Já foram identificados mais de 300 genes alvos de PPAR²¹, e seus ligantes naturais conhecidos são os ácidos graxos, preferencialmente os de cadeia longa, como os ácidos graxos poliinsaturados DHA (ácido docosahexaenóico), linoleico e araquidônico e seus derivados: leucotrienos, prostaglandinas e os saturados C6-C18. Drogas como fibratos e glitazonas (agentes hipolipemiantes e anti-diabéticos respectivamente) são ligantes sintéticos dos PPAR²². Os fibratos atuam principalmente sobre a isoforma alfa dos PPAR encontrada em tecidos com alta taxa metabólica de ácidos graxos (fígado, coração)²³, enquanto as glitazonas atuam principalmente nos PPAR γ , envolvidos na diferenciação do tecido adiposo²⁴.

Em geral, todos os AG n-3 e n-6 ativam as três isoformas dos receptores nucleares PPAR α ,

β , γ , mas com diferentes afinidades pelos subtipos. O Ácido Eicosapentaenóico (EPA) apresenta maior afinidade pelo PPAR α , enquanto outros PUFAs, como Ácido Linoleico Conjugado (CLA), mostraram-se capazes de ativar o PPAR γ ²⁵. Além disso, os ácidos graxos EPA e DHA têm ação independente dos PPAR, como a boa afinidade pelas enzimas responsáveis pela síntese, esterificação e secreção de triacilglicerol (TG), mas são substratos pobres para elas, acarretando inibição da enzima acil CoA 1,2-diacilglicerol-O-aciltransferase e contribuindo para a redução na produção hepática de TG¹¹.

Os ácidos graxos ômega 3 (n-3) são efetivos na redução dos níveis plasmáticos de TG uma vez que a ativação do PPAR α aumenta a lipólise intravascular e o *clearance* das partículas ricas em TG devido à regulação positiva do gene da lipoproteína lipase (LPL) e negativa do gene da apo CIII. O PPAR α também participa do controle do transporte e da captação de ácidos graxos por estimular os genes das proteínas *Fatty Acid Transport Protein* (FATP) e *Fatty Acid Binding Protein* (FABP). A ação dos PPAR α resulta ainda no aumento da *Carnitine Palmitoyl Transferase* (CPT) e de enzimas da β -oxidação tanto em mitocôndrias como em peroxissomos, além da redução da síntese e esterificação de ácidos graxos e da secreção de Lipoproteínas de Muito Baixa Densidade (VLDL)^{26,21,11}.

Em novembro de 2004, o *Food and Drug Administration* (FDA)²⁷ aprovou a prescrição do Omacor (Reliant Pharmaceuticals, Inc., Liberty Corner, NJ), suplemento à base de óleo de peixe, que contém 900mg de EPA e DHA por cápsula, para adultos com hipertrigliceridemia maior que 500mg/dL a uma dose de 2g a 4g por dia. No Brasil, o uso do ácido graxo ômega-3 isoladamente, ou em associação com os fármacos, é aprovado pelo Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia na terapia para hipertrigliceridemia²⁸.

Estudos com humanos têm mostrado efeito importante da suplementação com óleo de peixe em doses entre 4g e 8g/dia em terapia com-

binada a estatinas²⁹. Meyer *et al.*³⁰ demonstraram efeito dose-dependente do óleo de peixe; nesse estudo a suplementação com 8g/dia causou redução de 27% nos níveis de TG.

Goumas³¹ e Lewis³² defendem que os AG n-3 devem ser indicados associados às estatinas no tratamento de indivíduos com elevadas concentrações de TG e LDL-colesterol.

O maior estudo que compara o uso de estatinas isoladamente e em combinação com AG n-3 - *The Japan EPA Lipid Intervention Study* (JELIS)³³ demonstrou que a suplementação de 1,8g EPA por dia reduziu em 19% a ocorrência de eventos coronarianos. Esse resultado, entretanto, pode não ser aplicável em outros países, uma vez que a população japonesa consome peixes com maior frequência que os ocidentais.

Em sua revisão, McKenney & Sica¹¹ constataram que a magnitude da redução de TG é dependente do nível basal desse lipídeo no plasma. Assim, o tratamento com EPA e DHA promoveu redução de 27% em pacientes que apresentavam TG inicial por volta de 250mg/dL e redução de 45% naqueles com níveis basais de 900mg/dL. Chan *et al.*³⁴ puderam verificar que a suplementação com AG n-3 reduz a secreção hepática de VLDL e aumenta sua conversão em LDL, o que explica o aumento de LDL encontrado naqueles pacientes tratados com óleo de peixe. Além disso, notaram um aumento modesto nos níveis de HDL desses indivíduos.

A suplementação com AG n-3 e n-6 parece retardar o desenvolvimento de aterosclerose em camundongos *knockout* para o receptor de LDL, uma vez que reduz os níveis plasmáticos de TG, colesterol total, LDL-colesterol e o tamanho da área de lesão na aorta, tendo sido o maior efeito observado com a suplementação com AG n-3. Nenhuma proteção contra aterosclerose foi observada em camundongos *knockout* para Apo E, seja do AG n-3 seja do n-6³⁵.

Além dos efeitos sobre o metabolismo de lipoproteínas, a suplementação da dieta com óleo de peixe (rico em AG n-3) tem sido empregada para tratamento da obesidade e síndrome meta-

bólica. Em estudo com camundongos 129Sv *Wild Type* (WT) e *knockout do PPAR α* , Neschen *et al.*³⁶ verificaram que o óleo de peixe estimula a secreção de adiponectina em tecido adiposo epididimal de maneira dependente de PPAR γ e independente de PPAR α . A adiponectina é um fator exclusivamente secretado pelo tecido adiposo e possui efeito anti-inflamatório e antiaterogênico. Os autores sugerem que parte dos efeitos anti-inflamatórios, antiaterogênicos e antidiabéticos do óleo de peixe pode ser mediada por tal mecanismo. Seu efeito antiaterogênico parece estar vinculado à supressão da proliferação e migração de células musculares lisas para as áreas de lesões ateroscleróticas³⁷. A adiponectina também tem sido relacionada com melhora da sensibilidade à insulina em roedores³⁸, e sua concentração plasmática é inversamente relacionada ao Índice de Massa Corporal (IMC) em humanos³⁹.

A suplementação da dieta com óleo de linhaça (rico em ácido linolênico n-3) não teve efeito na concentração plasmática de adiponectina em homens dislipidêmicos⁴⁰. Em contrapartida, o óleo de peixe parece regular de maneira dose-dependente a concentração plasmática de adiponectina em camundongos, apresentando diferença estatística já no segundo dia de tratamento com 27% de óleo de peixe na dieta, mesmo quando comparado à dieta com a mesma concentração de óleo de açafrão, rico em ácido oleico (n-9)³⁶. Em estudo também com camundongos, os AG n-3 EPA e DHA estimularam a expressão do gene da adiponectina e seus níveis circulantes de maneira relativamente independente de ingestão e massa corpórea⁴¹. No entanto, em outro estudo em camundongos tratados durante oito semanas, a dieta com óleo de peixe (rica em EPA e DHA) também provocou redução na concentração plasmática de adiponectina, embora seu efeito tenha sido menor do que o causado pelas dietas com óleo de soja (rico em n-6), banha (rico em AG saturados), ou coco (fonte de triglicéridio de cadeia média)⁴². Em cultura de adipócitos (3T3-L1) tratados com diferentes ácidos graxos, os ácidos palmítico (16:0), linoleico (18:2 n-6), EPA (20:5 n-3) e DHA (22:6 n-3) reduziram a expressão gênica da adiponectina⁴².

Assim como o EPA e o DHA (n-3), o ácido araquidônico (n-6) previne a redução da expressão proteica do receptor de LDL causada pelo colesterol em cultura de fibroblastos e células HepG2⁴³.

O óleo de peixe também se mostrou útil na prevenção do acúmulo de lipídeos no fígado causado pela suplementação com Ácido Linoleico Conjugado (CLA), uma vez que corrige o aumento da expressão gênica de enzimas relacionadas à síntese e ao acúmulo de lipídeos hepáticos induzidos por CLA^{44,45}.

Contudo, é importante ressaltar que diferentes genótipos (polimorfismos) respondem de maneiras distintas à ingestão de AG n-3 e n-6⁴⁶. Por exemplo, o polimorfismo no códon 162 do gene do PPAR α (PPARA Leu162Val) acarreta maior redução de TG em indivíduos cujo polimorfismo codifica o aminoácido valina do que naqueles com leucina, quando suplementados com AG n-6. No caso de suplementação com AG n-3, a redução de TG é similar nos dois genótipos⁴⁷. O efeito sobre as concentrações de HDL também depende do polimorfismo na região promotora do gene da ApoA1 (APOA1-75GA). Indivíduos G/G apre-

sentam redução, enquanto os A/A apresentam elevação nos níveis plasmáticos de HDL em resposta à ingestão de PUFA.

Muitos estudos têm relacionado os benefícios do tratamento com AG n-3 na prevenção de doenças cardiovasculares com sua ação no transporte reverso de colesterol. O tratamento com óleo de peixe por uma semana reduziu os níveis plasmáticos e de RNAm hepático da ApoA-1 em camundongos *wild type*, mas não nos deficientes em PPAR α , indicando a contribuição essencial desse fator de transcrição no efeito do óleo de peixe sobre a expressão do gene da apoA-1⁴⁸. Em humanos, entretanto, a regulação da apoA-1 por ligantes de PPAR α parece oposta à encontrada em camundongos devido a um polimorfismo no elemento responsivo aos PPAR do gene da ApoA-1⁴⁹.

Substituição de gordura saturada por PUFA n-6 resultou em regulação positiva da expressão de SR-BI hepático em hamsters⁵⁰. SR-BI (*scavenger receptor type BI*), receptor hepático para HDL, promove a captação seletiva do conteúdo de colesterol esterificado da HDL para subsequente

Quadro 1. Resumo: efeito dos ácidos graxos n-3 e n-6 sobre metabolismo lipídico.

Ácido graxo	Ação	Espécie/modelo	Referência
n-3	Reduz o risco de morte por DCV e morte súbita	Humanos	3
n-3	Inibe enzima acil CoA 1,2-diacilglicerol-O-aciltransferase, contribuindo para a redução na produção hepática de TG	Humanos	14
n-3	Magnitude da redução de TG é dependente do nível basal de TG	Humanos	14
n-3	Reduz secreção hepática de VLDL e aumenta sua conversão em LDL	Homens obesos	34
n-3 ↓↓ n-6 ↓	Reduzem os níveis plasmáticos de TG, COL-Total, LDL-C e o tamanho da área de lesão na aorta	Camundongos LDLr-/-	35
n-3	Estimula secreção de adiponectina	Camundongos	36,41
n-3	Reduz concentração plasmática de adiponectina	Camundongos	42
n-3	Previne redução da expressão proteica do receptor de LDL causada pelo colesterol do fibroblastos e células HepG2	Camundongos	43
n-3	Previne acúmulo de lipídeos no fígado causado pela suplementação com CLA	Camundongos	44,45
n-6	Regula positivamente expressão de SR-BI hepático	Hamsters	50
n-3	Aumenta captação de HDL-colesterol, acompanhado pelo aumento da expressão de RNAm para SR-BI	Camundongos	52
n-3	Aumenta excreção de ácido biliar e colesterol, acompanhado pela elevação da expressão de RNAm da CYP7	Camundongos	54

reutilização hepática ou excreção biliar⁵¹. Em camundongos, dieta rica em AG n-3 aumentou a captação hepática de HDL-colesterol em paralelo com aumento de duas a três vezes da expressão de RNAm para SR-BI no fígado⁵².

A suplementação com AG n-3 parece ainda alterar a excreção biliar de colesterol, por atuar na expressão da enzima 7-alfa-hidroxilase (CYP7), etapa regulatória no processo de conversão de colesterol em ácido biliar⁵³. Bérard *et al.*⁵⁴ verificaram que o nível de RNAm CYP7 estava de duas a três vezes maior nos fígados de camundongos tratados com EPA e DHA, assim como a excreção de ácido biliar e a de colesterol também estavam cerca de duas vezes maior nos animais tratados. Tal estudo encontrou ainda aumento da expressão de RNAm de DBP (*D-binding protein*) e de LXR α , reguladores positivos da expressão do gene que codifica a CYP7.

É apresentado, no Quadro 1, o resumo dos efeitos dos ácidos graxos n-3 e n-6 sobre metabolismo lipídico discutidos anteriormente.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Muitos aspectos que contribuem para o risco DCV são afetados pela ingestão de n-3. Nesta revisão, fica claro que, além da redução de TG, mediada por fatores sistêmicos e intracelulares, outros fatores são responsáveis pela redução do risco de aterosclerose promovido pelos AG n-3.

Como fatores sistêmicos relacionados à redução de TG, destacam-se o aumento da lipólise intravascular e o *clearance* de partículas ricas em TG, enquanto a contribuição intracelular se dá pelo aumento do transporte, da captação e da oxidação intracelular de AG, e da redução da síntese e esterificação dos AG.

A redução da concentração de colesterol plasmático e a melhora do transporte reverso de colesterol podem ser mediadas pela modulação de genes como o da enzima 7-alfa-hidroxilase (CYP7), SR-BI (*scavenger receptor type BI*), receptor de LDL (LDLr).

A suplementação com AG n-3 também pode causar aumento modesto dos níveis de HDL-colesterol e da adiponectina, além de suas propriedades anti-inflamatória, antitrombótica e vasodilatadora.

No entanto, ainda são necessários estudos adicionais para definir mais claramente os mecanismos celulares e moleculares responsáveis pelo efeito cardioprotetor dos ácidos graxos n-3.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Cardiovascular diseases. [cited 2007 Oct]. Available from: <http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/>.
2. Din JN, Newby DE, Flapan AD. Omega 3 fatty acids and cardiovascular disease: fishing for a natural treatment. *BMJ*. 2004; 328(7430):30-5.
3. Mozaffarian D, Rimm EB. Fish intake, contaminants, and human health: evaluating the risks and the benefits. *JAMA*. 2006; 296(15):1885-99.
4. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990. *Nature*. 1993; 362(6423):801-9.
5. Fan J, Watanabe T. Inflammatory reactions in the pathogenesis of atherosclerosis. *J Atheros Thromb*. 2003; 10(2):63-71.
6. Rodriguez-Cruz M, Tovar AR, Del Prado M, Torres N. Mecanismos moleculares de acción de los ácidos grasos poliinsaturados y SUS beneficios en la salud. *Rev Invest Clin*. 2005; 57(3):457-72.
7. Institute of Medicine. Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein, and amino acids (macronutrients). Washington: National Academy Press; 2005. p.422-541.
8. Whelan J, Rust C. Innovative dietary sources of n-3 fatty acids. *Annu Rev Nutr*. 2006; 26:75-103.
9. United States Department of Agriculture. National nutrient database for standard reference, release 19. [cited 2006]. Available from: <<http://www.nal.usda.gov/fnic/foodcomp/search/>>.
10. Burdge GC. Metabolism of alpha-linolenic acid in humans. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2006; 75(3):161-8.
11. McKenney JM, Sica D. Prescription omega-3 fatty acids for the treatment of hypertriglyceridemia. *Am J Health-Syst Pharm*. 2007; 64(6):595-605.
12. Connor WE. Importance of n-3 fatty acids in health and disease. *Am J Clin Nutr*. 2000; 71(Suppl):171S-5S.

13. Storlien LH, Hulbert AJ, Else PL. Polyunsaturated fatty acids, membrane function and metabolic diseases such as diabetes and obesity. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 1998; 1(6):559-63.
14. Chan EJ, Cho L. What can we expect from omega-3 fatty acids? *Cleve Clin J Med*. 2009; 76(4):245-51.
15. American Heart Association. Fish and omega-3 fatty acids. [cited 2009 Mar. 3]. Available from: <<http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=4632>>.
16. Ohman M, Akerfeldt T, Nilsson I, Rosen C, Hansson LO, Carlsson M, *et al*. Biochemical effects of consumption of eggs containing omega-3 polyunsaturated fatty acids. *Ups J Med Sci*. 2008; 113(3):315-23.
17. Sampath H, Ntambi JM. Polyunsaturated fatty acid regulation of gene expression. *Nutr Rev*. 2004; 62(9):333-9.
18. Staels B, Schoonjans K, Fruchart JC, Auwerx J. The effects of fibrates and thiazolidinediones on plasma triglyceride metabolism are mediated by distinct peroxisome proliferator activated receptors (PPARs). *Biochimie*. 1997; 79(2-3):95-9.
19. Schoonjans K, Martin G, Staels B, Auwerx J. Peroxisome proliferator-activated receptors, orphans with ligands and functions. *Curr Opin Lipidol*. 1997; 8(3):159-66.
20. Fruchart JC, Duriez P, Staels B. Peroxisome proliferator-activated receptor-alpha activators regulate genes governing lipoprotein metabolism, vascular inflammation and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol*. 1999; 10(3):245-57.
21. Michalik L, Wahli W. Peroxisome proliferator-activated receptors: three isotypes for a multitude of functions. *Curr Opin Biotechnol*. 1999; 10(6):564-70.
22. Lefebvre AM, Peinado-Onsurbe J, Leitersdorf I, Briggs MR, Paterniti JR, Fruchart JC, *et al*. Regulation of lipoprotein metabolism by thiazolidinediones occurs through a distinct but complementary mechanism relative to fibrates. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997; 17(9):1756-64.
23. Devchand PR, Keller H, Peters JM, Vazquez M, Gonzalez FJ, Wahli W. The PPARalpha-leukotriene B4 pathway to inflammation control. *Nature*. 1996; 384(6604):39-43.
24. Miles PD, Barak Y, He W, Evans RM, Olefsky JM. Improved insulin-sensitivity in mice heterozygous for PPAR-gamma deficiency. *J Clin Invest*. 2000; 105(3):287-92.
25. Sampath H, Ntambi JM. Polyunsaturated fatty acid regulation of genes of lipid metabolism. *Annu Rev Nutr*. 2005; 25:317-40.
26. Schoonjans K, Staels B, Auwerx J. The Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) and their effects on lipid metabolism and adipocyte differentiation. *Biochim Biophys Acta*. 1996; 1302(2):93-109.
27. Food and Drug Administration. Consumer drug information sheet. [cited 2007 Jul 5]. Available from: <<http://www.fda.gov/cder/consumerinfo/druginfo/omacor.htm>>.
28. Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. IV Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Arq Bras Cardiol*. 2007; 88(Supl 1):1-19.
29. Barter P, Ginsberg HN. Effectiveness of combined statin plus omega-3 fatty acid therapy for mixed dyslipidemia. *Am J Cardiol*. 2008; 102(8):1040-5.
30. Meyer BJ, Hammervold T, Rustan AC, Howe PR. Dose-dependent effects of docosahexaenoic acid supplementation on blood lipids in statin-treated hyperlipidaemic subjects. *Lipids*. 2007; 42 (2):109-15.
31. Goumas GS. Is there evidence-based hypolipidemic treatment with clinical benefit beyond statins? *Angiology*. 2009; 60(1):93-8.
32. Lewis SJ. Prevention and treatment of atherosclerosis: a practitioner's guide for 2008. *Am J Med*. 2009; 122(1 Suppl):S38-50
33. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Ishikawa Y, *et al*. Japan EPA lipid intervention study (JELIS) Investigators. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet*. 2007; 369(9567):1090-8.
34. Chan DC, Watts GF, Nguyen MN, Barrett PHR. Factorial study of the effect of n-3 fatty acid supplementation and atorvastatin on the kinetics of HDL apolipoproteins A-I and A-II in men with abdominal obesity. *Am J Clin Nutr*. 2006; 84(1):37-43.
35. Zampolli A, Bysted A, Leth T, Mortensen A, De Caterina R, Falk E. Contrasting effect of fish oil supplementation on the development of atherosclerosis in murine models. *Atherosclerosis*. 2006; 184(1):78-85.
36. Neschen S, Morino K, Rossbacher JC, Pongratz RL, Cline GW, Sono S, *et al*. Fish Oil Regulates Adiponectin Secretion by a Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ -Dependent Mechanism in Mice. *Diabetes*. 2006; 55 (4):924-8.
37. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, *et al*. Adipocyte-derived plasma protein adiponectin acts as a platelet-derived growth factor-BB-binding protein and regulates growth

- factor-induced common postreceptor signal in vascular smooth muscle cell. *Circulation*. 2002; 105(24):2893-8.
38. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, *et al*. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nat Med*. 2001; 7(8):941-6.
 39. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, *et al*. Plasma Concentrations of a Novel, Adipose-Specific Protein, Adiponectin, in Type 2 Diabetic Patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000; 20(6):1595-9.
 40. Paschos GK, Zampelas A, Panagiotakos DB, Katsiogiannis S, Griffin BA, Votteas V, *et al*. Effects of flaxseed oil supplementation on plasma adiponectin levels in dyslipidemic men. *Eur J Nutr*. 2007; 46(6): 315-320.
 41. Flachs P, Mohamed-Ali V, Horakova O, Rossmeisl M, Hosseinzadeh-Attar MJ, Hensler M, *et al*. Polyunsaturated fatty acids of marine origin induce adiponectin in mice fed a high-fat diet. *Diabetologia*. 2006; 49(2):394-7.
 42. Bueno AA, Oyama LM, Oliveira C, Pisani LP, Ribeiro EB, Silveira VL, *et al*. Effects of different fatty acids and dietary lipids on adiponectin gene expression in 3T3-L1 cells and C57BL/6J mice adipose tissue. *Pflugers Arch*. 2008; 455(4):701-9.
 43. Yu-Poth S, Yin D, Kris-Etherton PM, Zhao G, Etherton TD. Long-chain polyunsaturated fatty acids upregulate LDL receptor protein expression in fibroblasts and HepG2 cells. *J Nutr*. 2005; 135(11): 2541-5.
 44. Ide T. Interaction of fish oil and conjugated linoleic acid in affecting hepatic activity of lipogenic enzymes and gene expression in liver and adipose tissue. *Diabetes*. 2005; 54(2):412-23.
 45. Yanagita T, Wang YM, Nagao K, Ujino Y, Inoue N. Conjugated linoleic acid-induced fatty liver can be attenuated by combination with docosahexaenoic acid in C57BL/6N mice. *J Agric Food Chem*. 2005; 53(24):9629-33.
 46. Ordovas JM. Genetic interactions with diet influence the risk of cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*. 2006; 83(Suppl):443S-6S.
 47. Dwyer JH, Allayee H, Dwyer KM, Fan J, Wu H, Mar R, *et al*. Arachidonate 5-lipoxygenase promoter genotype, dietary arachidonic acid, and atherosclerosis. *N Engl J Med*. 2004; 350(1):29-37.
 48. Dallongeville J, Baugé E, Tailleux A, Peters JM, Gonzalez FJ, Fruchart JC, *et al*. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha is not rate-limiting for the lipoprotein-lowering action of fish oil. *J Biol Chem*. 2001; 276(7):4634-9.
 49. Berthou L, Duverger N, Emmanuel F, Langouët S, Auwerx J, Guillouzo A, *et al*. Opposite regulation of human *versus* mouse apolipoprotein A-I by fibrates in human apolipoprotein A-I transgenic mice. *J Clin Invest*. 1996; 97(11):2408-16.
 50. Spady DK, Kearney DM, Hobbs HH. Polyunsaturated fatty acids up-regulate hepatic scavenger receptor B1 (SR-B1) expression and HDL cholesteryl ester uptake in the hamster. *J Lipid Res*. 1999; 40(8):1384-94.
 51. Acton S, Rigotti A, Landschulz KT, Xu S, Hobbs HH, Krieger M. Identification of scavenger receptor SR-B1 as a high density lipoprotein receptor. *Science*. 1996; 271(5248):518-20.
 52. Le Morvan V, Dumon MF, Palos-Pinto A, Bérard AM. n-3 FA Increase Liver Uptake of HDL-Cholesterol in Mice. *Lipids*. 2002; 37(8):767-72.
 53. Shefer S, Hauser S, Bekersky I, Mosbach EH. Biochemical site of regulation of bile acid biosynthesis in the rat. *J Lipid Res*. 1970; 11(5):404-11.
 54. Bérard AM, Dumon MF, Darmon M. Dietary fish oil up-regulates cholesterol 7 α -hydroxylase mRNA in mouse liver leading to an increase in bile acid and cholesterol excretion. *FEBS Lett*. 2004; 559(1-3): 125-8.

Recebido em: 1/8/2008

Versão final reapresentada em: 19/4/2010

Aprovado em: 31/5/2010

