

**Influência do óleo de cártamo (*Carthamus tinctorius* L.) na resistência insulina e hipertrofia ventricular de camundongos dislipidêmicos**  
**Influence of safflower oil (*Carthamus tinctorius* L.) on insulin resistance and ventricular hypertrophy in dyslipidemic mice**  
**Influencia del aceite de cártamo (*Carthamus tinctorius* L.) sobre la resistencia a la insulina y la hipertrofia ventricular en ratones dislipidémicos**

Recebido: 29/07/2020 | Revisado: 04/08/2020 | Aceito: 11/08/2020 | Publicado: 16/08/2020

**Karine de Paula Caproni**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1070-6253>

Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Sul de Minas Gerias, Brasil

E-mail: [karinecaproni1@yahoo.com.br](mailto:karinecaproni1@yahoo.com.br)

**Ângela Maria Martins**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1499-3459>

Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Sul de Minas Gerias, Brasil

E-mail: [angelamartins1186@yahoo.com.br](mailto:angelamartins1186@yahoo.com.br)

**Brígida Monteiro Villas Boas**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9010-2972>

Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Sul de Minas Gerias, Brasil

E-mail: [brigida.monteiro@ifsuldeminas.edu.br](mailto:brigida.monteiro@ifsuldeminas.edu.br)

**Danielle Aparecida Quintino Silva Sarto**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8368-2761>

Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Sul de Minas Gerias, Brasil

E-mail: [danielleequintino@gmail.com](mailto:danielleequintino@gmail.com)

**Aline Manke Nachtigall**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9691-0361>

Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Sul de Minas Gerias, Brasil

E-mail: [aline.manke@ifsuldeminas.edu.br](mailto:aline.manke@ifsuldeminas.edu.br)

**Leandro dos Santos**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9214-2361>

Universidade Federal Rural de Pernambuco, Brasil

E-mail: [leandro.santos79@gail.com](mailto:leandro.santos79@gail.com)

**Evelise Aline Soares**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7838-687X>

Universidade Federal de Alfenas, Brasil

E-mail: [evelise.soares@unifal-mg.edu.br](mailto:evelise.soares@unifal-mg.edu.br)

**Erika Kristina Incerpi Garcia**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4259-2353>

Universidade Federal de Alfenas, Brasil

E-mail: [incerpiek@gmail.com](mailto:incerpiek@gmail.com)

**Maria das Graças de Souza Carvalho**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8726-6327>

Universidade José do Rosário Vellano, Brasil

E-mail: [mariah\\_roots@hotmail.com](mailto:mariah_roots@hotmail.com)

**Alícia Marina Cardoso**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3416-7285>

Universidade José do Rosário Vellano, Brasil

E-mail: [aliciamcardoso@hotmail.com](mailto:aliciamcardoso@hotmail.com)

**José Antonio Dias Garcia**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4024-3045>

Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Sul de Minas Gerias, Brasil

Universidade José do Rosário Vellano, Brasil

E-mail: [jadiasgarcia@gmail.com](mailto:jadiasgarcia@gmail.com)

**Resumo**

A regulação do metabolismo lipídico através do consumo de fitoterápicos é uma estratégia para reduzir o risco de doenças cardiovasculares. Diante disso, o objetivo do estudo foi avaliar o efeito do óleo de cártamo sobre a resistência à insulina e hipertrofia ventricular esquerda (HVE) em camundongos com ausência de receptor para LDL (LDLr<sup>-/-</sup>) com diferentes dietas. Os Camundongos LDLr<sup>-/-</sup> foram divididos em quatro grupos: C: dieta padrão; CCA: dieta padrão e 2mg/kg/dia de óleo de cártamo; HL: dieta hiperlipídica; HLCA: dieta hiperlipídica e 2mg/kg/dia de óleo de cártamo. Após 15 dias de experimento foi quantificado as concentrações séricas de colesterol total e suas frações, triglicerídeos, proteína C reativa, insulina, glicose e calculado o índice de Homa. Lâminas histológicas com tecido cardíaco foram preparadas e coradas com hematoxilina e eosina, para avaliação histológica geral; e coradas com picrossírius red para avaliar da área de depósito de colágeno. Os resultados

obtidos demonstraram que o óleo de cártamo preveniu a redução dos níveis séricos do HDL e do aumento dos níveis da PCR, preveniu parcialmente a resistência insulínica e a hiperinsulinemia nos camundongos do grupo HLCA. O uso de óleo de cártamo equilibrou os fatores anti-hipertroóficos em relação aos fatores hipertroóficos (hiperinsulinemia e processo inflamatório), prevenindo a HVE nos camundongos do grupo HLCA. Em conclusão o óleo de cártamo preveniu o desenvolvimento da HVE e parcialmente a resistência à insulina.

**Palavras-chave:** Colesterol; Doenças cardiovasculares; Fitoterápico; Glicose; Hipertrofia ventricular esquerda.

### **Abstract**

The regulation of lipid metabolism through the consumption of herbal medicines is a strategy to reduce the risk of cardiovascular diseases. Therefore, the aim of the study was to evaluate the effect of safflower oil on insulin resistance and left ventricular hypertrophy (LVH) in mice with the LDL receptor (LDLr  $-/-$ ) with different diets. LDLr  $-/-$  mice were divided into four groups: C: standard diet; CCA: standard diet 2mg/kg/day of safflower oil; HL: hyperlipidic diet; HLCA: hyper dietalipid and 2mg/kg/day of safflower oil. After 15 days of experiment, total cholesterol and its fractions, triglycerides, C-reactive protein, insulin, glucose and adaptation to the Homa index were quantified. Histological slides with cardiac tissue were prepared and stained with hematoxylin and eosin, for general histological evaluation; and stained with picrosirius red to assess the collagen deposit area. The results obtained showed that safflower oil prevented the reduction of serum HDL levels and increased levels of CRP, partially prevented insulin resistance and hyperinsulinemia in the HLCA group mice. The use of safflower oil balanced the anti-hypertrophic factors in relation to the hypertrophic factors (hyperinsulinemia and inflammatory process), preventing LVH in the HLCA group mice. In conclusion, safflower oil prevented the development of LVH and partially insulin resistance.

**Keywords:** Cholesterol; Cardiovascular diseases; Phytotherapeutic; Glucose; Left ventricular hypertrophy.

### **Resumen**

La regulación del metabolismo de los lípidos mediante el consumo de hierbas medicinales es una estrategia para reducir el riesgo de enfermedades cardiovasculares. Por tanto, el objetivo del estudio fue evaluar el efecto del aceite de cártamo sobre la resistencia a la insulina y la hipertrofia ventricular izquierda (HVI) en ratones con el receptor de LDL (LDLr  $-/-$ ) con diferentes dietas. Los ratones LDLr  $-/-$  se dividieron en cuatro grupos: C: dieta estándar;

CCA: dieta estándar 2mg/kg/día de aceite de cártamo; HL: dieta hiperlipídica; HLCA: hiperdietalípido y 2mg/kg/día de aceite de cártamo. A los 15 días de experimento se cuantificó el colesterol total y sus fracciones, triglicéridos, proteína C reactiva, insulina, glucosa y adaptación al índice Homa. Se prepararon portaobjetos histológicos con tejido cardíaco y se tiñeron con hematoxilina y eosina, para evaluación histológica general; y teñido con rojo picosirius para evaluar el área de depósito de colágeno. Los resultados obtenidos mostraron que el aceite de cártamo previno la reducción de los niveles séricos de HDL y el aumento de los niveles de CRP, previno parcialmente la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia en los ratones del grupo HLCA. El uso de aceite de cártamo equilibró los factores antihipertróficos en relación con los factores hipertróficos (hiperinsulinemia y proceso inflamatorio), previniendo la HVI en los ratones del grupo HLCA. En conclusión, el aceite de cártamo previno el desarrollo de HVI y parcialmente resistencia a la insulina.

**Palabras clave:** Colesterol; Enfermedades cardiovasculares; Fitoterápicos; Glucosa; Hipertrofia del ventrículo izquierdo.

## 1. Introdução

No ano de 2015, 17,7 milhões de pessoas morreram por doenças cardiovasculares, representando 31% de todas as mortes em nível global (Organização Mundial de Saúde, 2019). Segundo o cardiômetro, indicador do número de mortes por doenças cardiovasculares no Brasil, criado pela Sociedade Brasileira de Cardiologia, estima-se que aproximadamente 220 mil pessoas morrerão até o final do ano de 2020 (Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2020).

Um dos principais fatores para o desenvolvimento das doenças cardiovasculares é a dislipidemia, que é caracterizada pelo aumento plasmático de triglicérides (TG), colesterol total (CT), lipoproteína de baixa densidade (LDL) e/ou diminuição de lipoproteína de alta densidade (HDL) (Faludi et al., 2017). A trílogia, disfunção endotelial (Giribela et al., 2011) processo inflamatório e estresse oxidativo (Garcia et al., 2011), no ambiente cardiovascular, decorrente da dislipidemia, é considerada o denominador comum entre as condições que promovem e apoiam a aterogênese (Silva et al., 2015), hipertrofia cardíaca e a resistência insulínica (Sarto et al., 2018). Além disso, com a produção elevada de ácidos graxos livres (AGL), reduz a sensibilidade à insulina no tecido muscular, havendo produção de interleucinas, fatores de crescimento e outras citocinas e com isso, culminando com a

resistência insulínica e hipersinsulinemia (Faludi et al., 2017), que são fatores hipertróficos cardíacos.

Dentre as estratégias para tratamento e prevenção das DCV, o combate às dislipidemias e hiperglicemia com o uso de fitoterápicos se encontra em evidência em muitos debates na literatura científica. As características medicinais do cártamo (*Carthamus tinctorius* L.) foram descobertas na China a mais de 2.500 anos (Zhao et al., 2009) e tem sido largamente utilizado na medicina tradicional chinesa para tratar processos inflamatórios e doenças cardiovasculares como acidente vascular cerebral (AVC), aterosclerose e cardiomiopatias, dentre outros (Bao et al., 2015).

Portanto, considerando o aumento das pesquisas e a aplicabilidade do óleo de cártamo nas doenças metabólicas e nas cardiomiopatias, o objetivo deste estudo foi avaliar o efeito do óleo de cártamo (*Carthamus tinctorius* L.) sobre a resistência à insulina e na hipertrofia ventricular esquerda (HVE) em camundongos com ausência de receptor para LDL (LDLr<sup>-/-</sup>) alimentados ou não com dieta hiperlipídica.

## 2. Metodologia

Para este estudo foram utilizados camundongos machos com 3 meses de idade, homocigotos para o gene do receptor de LDL (LDLr<sup>-/-</sup>), provenientes do Jackson Laboratory (Bar Harbor, ME), pesando  $25 \pm 3$  g. De acordo com os procedimentos experimentais estabelecidas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA). Os animais foram mantidos em ambiente de temperatura controlada ( $25 \pm 1^\circ\text{C}$ ) com ciclo claro e escuro (12 horas) no laboratório experimental da UNIFENAS. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Animais da Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS, Alfenas, MG, Brasil) (nº 05A/2011). O período experimental de acompanhamento foi 15 dias.

### 2.1 Grupos Experimentais

Os camundongos foram divididos em 4 grupos com dez animais cada:

1. Grupo C: receberam dieta padrão (Nuvital®);
2. Grupo HL: receberam dieta hiperlipídica (20% de gordura total, 1,25% de colesterol e 0,5% de ácido cólico);

3. Grupo CCA: receberam dieta padrão e o óleo de cártamo por gavagem na dose 2g/kg/dia (óleo de cártamo Copra®);
4. Grupo HLCA: receberam dieta hiperlipídica e óleo de cártamo na dose 2g/kg/dia. Todos os animais receberam água e ração *ad libitum*.

Após 15 dias de experimentação, os camundongos permaneceram em jejum por 8 horas e posteriormente foram anestesiados utilizando-se xilazina (Bayer AS®) e cetamina (Parke-Davis®), nas concentrações de 10 e 100 mg/Kg, respectivamente. Foi realizada a retirada da amostra de sangue por punção retro-orbital do plexo venoso para análise sérica de glicose, insulina e CT e suas frações LDL, VLDL, HDL e TG.

O coração foi removido e o ventrículo esquerdo (VE) foi isolado para determinar a presença de HVE, através da relação do peso do VE (mg)/peso corporal (g). Na sequência os VE foram fixados por 24 horas em formaldeído a 10%, para determinação do diâmetro dos cardiomiócitos e da deposição de colágeno.

## 2.2 Análise sérica

As amostras de sangue passaram por centrifugação para obtenção do soro (3.000 rpm por 10 minutos). O nível sérico de glicose foi medido pelo método enzimático colorimétrico. O nível sérico de insulina foi determinado usando um kit comercial específico de ELISA (DAKO Ltda, High Wycombe, Bucks, Reino Unido). O índice Homa (Homa-ir) foi calculado pela fórmula: {Homa-ir = [insulinemia rápida (mU/L) x glicemia rápida (mmol/L)]/22,5} para determinar a resistência à insulina. Ensaios enzimáticos foram usados para medir TG, CT e HDL, assim como descrito por (Hedrick et al., 2001). O nível de proteína C-reativa (PCR) foi calculado por turbidimetria e fotometria (Humastar 300®) e os resultados foram expressos em mg/dL. As concentrações de LDL foi determinada de acordo com a fórmula (Shin & Ajuwon, 2018):  $LDL \text{ (mg/dL)} = TC - HDL - TG/5.0$ ; e o valor de VLDL foi calculado segundo a fórmula  $VLDL \text{ (mg/dL)} = TG/5.0$  (Friedewald, Levy & Fredrickson, 1972).

## 2.3 Análise morfométrica e histológica

Para as análises morfométricas do diâmetro dos cardiomiócitos e da deposição de colágeno, cortes de 4 µm de largura do VE embebidos em parafina foram corados com hematoxilina-eosina e picrosirius red, respectivamente. Fotomicrografias foram tiradas do

mesmo ponto pré-fixado de secções transversais de VE de cada camundongo usando uma câmera digital acoplada ao Leica IM50. O diâmetro dos cardiomiócitos foi medido de 8 a 12 células em cada secção por animal (Tian et al., 2006). Secções coradas com picrosirius red foram submetidas a uma luz polarizada e cada fotomicrografia foi analisada pela imagem LGMC (Armstrong, Binkley, Baker, Myerowitz & Leier, 1998) e as áreas coradas em vermelho foram selecionadas para determinar a porcentagem do depósito de colágeno no tecido cardíaco (Shirani, Pick, Roberts & Maron, 2000).

#### **2.4 Análise estatística**

Os dados foram expressos como média  $\pm$  erro padrão da média (EPM). A análise de variância (ANOVA) foi seguida do teste de tukey, para comparação das médias entre os diferentes grupos. As diferenças foram consideradas significativas para o valor de  $p < 0,05$ .

### **3. Resultados**

Na análise sérica, os camundongos do grupo HL apresentaram níveis elevados de CT, LDL, VLDL e TG e reduzidos de HDL com relação aos camundongos do grupo C. O tratamento com óleo de cártamo no grupo HLCA preveniu parcialmente o aumento nos níveis séricos de TG e VLDL e preveniu totalmente a redução nos níveis séricos de HDL e o aumento dos níveis séricos da PCR (Tabela 1).

**Tabela 1:** Níveis séricos de colesterol total (CT), colesterol LDL (LDLc), colesterol VLDL (VLDLc), colesterol HDL (HDLc), triglicérides (TG), glicose, insulina, índice HOMA (Homa-ir) e proteína C-reativa (PCR).

Grupos	C	CCA	HL	HLCA
CT (mg/dL)	253±19	252±10 <sup>c,d</sup>	612±12 <sup>a,b,d</sup>	579±10 <sup>a,b</sup>
LDLc (mg/dL)	165±10	168±4 <sup>c,d</sup>	531±19 <sup>a,b,d</sup>	477±12 <sup>a,b</sup>
VLDLc (mg/dL)	27±3	25±3 <sup>c</sup>	57±4 <sup>a,b,d</sup>	39±2 <sup>c</sup>
HDLc (mg/dL)	61±3	59±9 <sup>c</sup>	23±1 <sup>a,b,d</sup>	63±4 <sup>c</sup>
TG (mg/dL)	133±5	126±3 <sup>c,d</sup>	286±9 <sup>a,b,d</sup>	185±6 <sup>a,b,c</sup>
Glicose (mmol/L)	5.6±0.2	5.4±0.1	5.8±0.3	5.5±0.1
Insulina (mU/mL)	2.8±0.2	2.5±0,2 <sup>c,d</sup>	6.1±0.8 <sup>a,b,d</sup>	4.3±0.3 <sup>a,b,c</sup>
Homa-ir	0.7±0.06	0,6±0.05 <sup>c,d</sup>	1.6±0.08 <sup>a,b,d</sup>	1.0±0.14 <sup>a,b,c</sup>
Proteína C-reativa (mg/dL)	6±0,4	4.8±0.6 <sup>c,d</sup>	14.8±0.8 <sup>a,b,d</sup>	5,7±1 <sup>c</sup>

Valores são expressos como média ± EPM. Diferentes letras indicam diferença significativa entre os grupos (p<0,05 – Teste de Tukey). C – dieta padrão; CCA - dieta padrão e óleo de cártamo; HL - dieta hiperlipídica; HLCA - dieta hiperlipídica e óleo de cártamo. <sup>a</sup> P<0.05 vs C; <sup>b</sup> P<0.05 vs CCA; <sup>c</sup> P<0.05 vs HL; <sup>d</sup> P<0.05 vs HLCA.

Fonte: Autores.

Os níveis de insulina e Homa-ir dos grupos tratados com dieta hiperlipídica (grupo HL), bem como os níveis séricos de PCR, tiveram aumento quando comparados com os animais que receberam dieta padrão, indicando a presença de resistência à insulina e inflamação cardíaca neste grupo. O óleo de cártamo preveniu parcialmente a resistência insulínica e a hiperinsulinemia (HLCA *versus* HL). Os níveis séricos de glicose não apresentaram diferenças entre os grupos estudados (Tabela 1).

Os resultados (Tabela 2 e Figura 1) demonstraram aumento (38,7%) da proporção do peso ventricular esquerdo (mg)/ peso do animal (g), ou seja, HVE (grupo HL *versus* demais grupos). Isso ocorreu em consequência do aumento do diâmetro dos cardiomiócitos e depósito de colágeno no miocárdio ventricular esquerdo. O óleo de cártamo preveniu totalmente essa HVE, prevenindo principalmente o aumento do diâmetro dos cardiomiócitos e parcialmente o depósito de colágeno (HLCA *versus* HL).

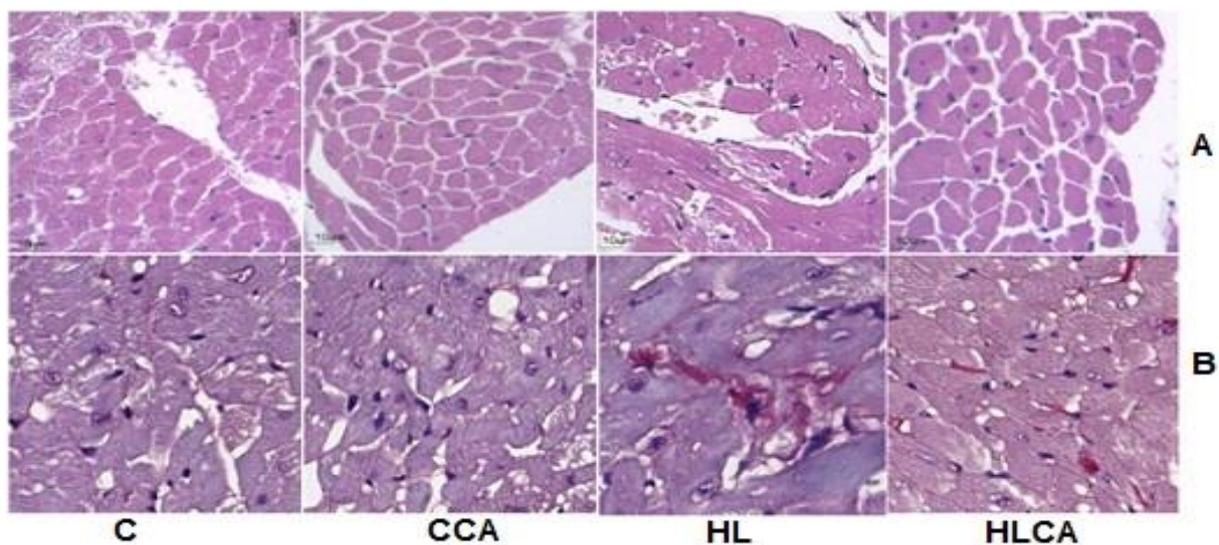
**Tabela 2:** Efeitos do óleo de cártamo sobre os parâmetros morfométricos do coração de camundongos LDLr<sup>-/-</sup>.

Grupos	C	CCA	HL	HLCA
Diâmetro dos cardiomiócitos (µm)	18±0,8	19±0.8 <sup>c</sup>	24±0,6 <sup>a,b,d</sup>	20±0.2 <sup>c</sup>
Colágeno (%)	4.8±0.2	4.7±0.6 <sup>c,d</sup>	11.2±0.8 <sup>a,b,d</sup>	6.9±0.8 <sup>c</sup>
VE peso (mg)/peso corporal (g)	3.1±0.19	3.2±0.11 <sup>c</sup>	4.3±0.12 <sup>a,b,d</sup>	3.5±0.44 <sup>c</sup>

Valores são expressos como média ± EPM. Diferentes letras indicam diferença significativa entre os grupos ( $p < 0,05$  – Teste de Tukey). C – dieta padrão; CCA - dieta padrão e óleo de cártamo; HL - dieta hiperlipídica; HLCA - dieta hiperlipídica e óleo de cártamo. <sup>a</sup> $P < 0.05$  vs C; <sup>b</sup>  $P < 0.05$  vs CCA; <sup>c</sup>  $P < 0.05$  vs HL; <sup>d</sup>  $P < 0.05$  vs HLCA.

Fonte: Autores.

**Figura 1:** A – Fotomicrografia corada com hematoxilina/eosina representativa do ventrículo esquerdo mostrando o diâmetro dos cardiomiócitos. B – Fotomicrografia corada com picrossirius red mostrando a distribuição do colágeno intersticial (marcado em vermelho pela mancha) no miocárdio ventricular esquerdo dos camundongos. C – dieta padrão; CCA - dieta padrão e óleo de cártamo; HL - dieta hiperlipídica; HLCA - dieta hiperlipídica e óleo de cártamo (400x).



Fonte: Autores.

#### 4. Discussão

O óleo de cártamo contém substâncias antioxidantes e anti-inflamatórias e atua na atividade da enzima lipase lipoproteica (LPL). Esta enzima faz parte da família de lipases, e encontra-se no revestimento do lúmen do endotélio capilar e sua principal função é hidrolisar moléculas de triglicerídeos presentes nas lipoproteínas, aumentando os níveis plasmáticos de HDL, bem como diminuindo os níveis de LDL e TG (Hwang, 2016).

No presente estudo o óleo de cártamo nos camundongos do grupo HLCA pode ter aumentado a atividade da enzima lipase lipoproteica (LPL), elevando a taxa de oxidação de gordura e, conseqüentemente preveniu parcialmente o aumento dos níveis séricos de TG. Além disso, a LPL ativada pode gerar ácidos graxos livres e glicerol que serão captados pelos tecidos (Beisiegel, Weber & Bengtsson-Olivecrona, 1991; Seo, 2000). O aumento na atividade da LPL influenciou as concentrações de lipídeos plasmáticos (Olszewer, 2012) podendo tal fato explicar a prevenção parcial no aumento tanto de TG quanto do VLDL no grupo HLCA.

O óleo de cártamo no presente estudo, não apresentou efeitos muito significativos nos níveis séricos de LDL e CT nos camundongos do grupo HLCA, comparado ao grupo HL. Contudo, estudos de Bao et al. (2015) demonstraram que camundongos alimentados com dieta hiperlipídica e adição de diferentes concentrações de extrato de *Carthamus tinctorius* L., reduziu CT, LDL, TG e índice aterogênico, enquanto houve aumento de HDL, melhorando significativamente o metabolismo lipídico, prevenindo a aterogênese. No modelo animal do presente estudo, dislipidemia genética associada a alimentar, observou-se que o principal efeito do óleo de cártamo foi prevenir a diminuição da molécula HDL, pois os polifenóis antioxidantes (lignanas, flavonas e serotonina) presente no óleo de cártamo (Xidan et al., 2014) evitaram a oxidação do HDL e conseqüentemente sua remoção hepática nos camundongos do grupo HLCA.

O HDL possui papel anti-inflamatório (Garcia et al., 2011) e antioxidante, ações estas atribuídas a apolipoproteína A-I (apo A-I), apolipoproteína A-II (apo A-II) e principalmente devido à presença de paraoxonase (Moo, 2001). Neste estudo, o óleo de cártamo pode ter prevenido diretamente a oxidação da molécula do LDL ou indiretamente pela ação do HDL, e conseqüentemente reduziu os mediadores e citocinas pró-oxidantes e inflamatórias cardiovasculares, demonstrado pela prevenção do aumento sérico da PCR. Efeitos estes, que também foram demonstrada em estudos que observaram a diminuição da oxidação da molécula de LDL e a prevenção da aterosclerose em animais com deficiência em

Apolipoproteína E (Koyama et al., 2006), em ratas ovariectomizadas (Cho et al., 2000) e em ratos machos (Moon et al., 2001) tratados com óleo de cártamo.

Estudos demonstraram que o óleo de cártamo bloqueou a via inflamatória envolvendo NF- $\kappa$ B (Lázaro, 2009) e desativou os genes envolvidos com as citocinas inflamatórias (Kawashima et al., 1998), mostrando um potente efeito anti-inflamatório do óleo de cártamo, também observado em nossos resultados.

A glicemia no presente estudo não teve influência da adição do óleo de cártamo na dieta. Este resultado também foi observado em estudos feitos por Campanella et al. (2014), quando avaliaram o efeito da suplementação de óleo de cártamo sobre peso corporal, perfis lipídico e glicídico e capacidade da atividade antioxidante enzimática em ratos Wistar, induzidos à obesidade por dieta hiperlipídica.

Tal fato pode ter ocorrido devido a alguns fatores como o tempo do estudo, da quantidade de óleo adicionada ou do tipo de produto derivado do óleo de cártamo em que foi testado (Barter et al., 2004; Serrato & Marian, 1995). Contudo, no presente estudo, mesmo nos animais do grupo HL, não se observou variações dos níveis séricos da glicose, pois o aumento dos níveis séricos da insulina compensaram e preveniram o aumento sérico da glicemia.

A dislipidemia severa nos camundongos do grupo HL ativou o processo inflamatório tecidual, aqui demonstrado pelo aumento dos níveis séricos da PCR. Estudos demonstraram que camundongos LDLr<sup>-/-</sup> alimentados com dieta hiperlipídica ativaram a via inflamatória CD40/CD40L (Garcia et al., 2008), intensificaram o processo inflamatório e oxidante (Silva et al., 2015) cardiovascular, com aumento do estresse oxidativo (Sarto et al., 2018) e a diminuição da biodisponibilidade do óxido nítrico com HVE (Garcia et al., 2008). Este estresse oxidativo pode ter oxidado os substratos receptores da insulina, gerando a resistência à insulina e a hiperinsulinemia nos camundongos do grupo HL no presente estudo.

O óleo de cártamo nos camundongos HLCA modulou o processo inflamatório e oxidativo, tanto pelo aumento do HDL quanto pela ação direta dos polifenóis do óleo de cártamo, que aumentaram a defesa antioxidante e reduziram os danos celulares (Khalid, 2017; Koyama et al., 2006) prevenindo o aumento dos níveis séricos da PCR, um marcador do processo inflamatório, e prevenindo em boa parte a resistência insulínica e hiperinsulinemia.

O efeito do óleo de cártamo na prevenção sérica de HDL nos camundongos do grupo HLCA associada a sua função cardiovascular protetora, antioxidante e anti-inflamatória (Garcia et al., 2011; Holvoet, 2008), reduziu o processo inflamatório e preveniu em parte a resistência insulínica e a hiperinsulinemia nos camundongos do grupo HLCA. O efeito

antioxidante do óleo de cártamo associado com o efeito do HDL, pode ter aumentando a biodisponibilidade do óxido nítrico, protetor endógeno anti-hipertrofico (Garcia et al. 2008). Portanto, o uso de óleo de cártamo buscou equilibrar os fatores anti-hipertroficos (óxido nítrico) em relação aos fatores hipertroficos (hiperinsulinemia e processo inflamatório), prevenindo a HVE nos camundongos do grupo HLCA, principalmente pela redução do diâmetro dos cardiomiócitos, e em parte na prevenção do depósito de colágeno na matriz extracelular.

## 5. Considerações Finais

O óleo de cártamo preveniu o desenvolvimento da HVE e parcialmente a resistência à insulina em condições de dislipidemia genética associada à dieta hiperlipídica. Sugerimos portanto, que o uso do óleo de cártamo por seres humanos deve ser cauteloso e maiores investigações devem ser realizadas no sentido de elucidar os efeitos do uso de cártamo na resistência à insulina em portadores de diabetes *mellitus* tipo 2, assim como na hipercolesterolemia, pois no presente estudo não se observou resultados na redução do LDL e CT.

## Referências

Armstrong, A. T., Binkley, P. F., Baker, P. B., Myerowitz, P. D., & Leier, C. V. (1998). Quantitative investigation of cardiomyocyte hypertrophy and myocardial fibrosis over 6 years after cardiac transplantation. *Journal American College Cardiology*, 32(3), 704–710. [https://doi.org/10.1016 / S0735-1097 \(98\) 00296-4](https://doi.org/10.1016 / S0735-1097 (98) 00296-4)

Bao, L. D., Wang, Y., Ren, X. H., Ma, R. L., Lv, H. J., & Agula, B. (2015). Hypolipidemic effect of safflower yellow and primary mechanism analysis. *Genetics and Molecular Research*. 14(2), 6270-6278. <https://doi.org/1010.4238/2015>

Barter, P. J., Nicholls, S., Rye, K. A., Anantharamaiah, G. M., Navab, M., & Fogelman, A. M. (2004). Antiinflammatory Properties of HDL. *Circulation Research*, 95(8), 764-772. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000146094.59640.13>.

Beisiegel, U., Weber, W., & Bengtsson-Olivecrona, G. (1991). Lipoprotein lipase increases the binding of chylomicrons to the useful protein to the low density lipoprotein receptor. *Proceedings National Academy Sciences United States America*, 88(19), 8342-8346. <https://doi.org/10.1073/pnas.88.19.8342>

Campanella, L. C. A., Silva, A. C., Freygang, J., & Dal-Magro, D. D. (2014). Efeito da suplementação de óleo de cártamo sobre o peso corporal, perfil lipídico, glicídico e antioxidante de ratos wistar induzidos à obesidade. *Revista Ciências Farmacéuticas Básica Aplicada*, 35(1),141-147.

Cho, S. H., Choi, S. W., Choi, Y., & Lee, W. J. (2000). Effects of defatted safflower and perilla seed powders on lipid metabolism in ovariectomized female rats fed high cholesterol diets. *Journal-Korean Society of Food Science and Nutrition*, 30(1), 112e118. <https://doi.org/10.3177/jnsv.50.32>

Faludi, A. A., Izar, C. O. M., Saraiva, J. F. K., Chacra, A. P. M., Bianco, H. T., Afiune Neto, A., et al. (2017). Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 109(2), 1-76. Recuperado de <https://www.portal.cardiol.br/diretrizes>

Friedewald, W. T., Levy, R. I., & Fredrickson, D. S. (1972). Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without the use of preparatory ultracentrifugation. *Clinical Chemistry*, 18(6), 499-502.

Giribela, C. R. G., Gengo, R., Hong, V., & Colombo, F. M. C. (2011). Função e disfunção endotelial: da fisiopatologia às perspectivas de uso em pesquisa e na prática clínica. *Revista Brasileira Hipertensão*,18(1), 27-32.

Garcia, J. A. D., & Incerpi, E. K. (2008). Fatores e mecanismos envolvidos na hipertrofia ventricular esquerda e o papel anti-hipertrófico do óxido nítrico. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 90(6), 443-450. <https://doi.org/10.1590/S0066-782X2008000600010>

Garcia, J. A. D., Lima, C. C., Messoria, L. B., Cruz, A. F., Marques, A. P. S., Simão, T. P., et al. (2011). Efeito anti-inflamatório da lipoproteína de alta densidade no sistema

cardiovascular de camundongos hiperlipidêmicos. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 30(10), 763-769. [http://dx.doi.org/10.1016/S0870-2551\(11\)70024-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0870-2551(11)70024-5).

Holvoet, P. (2008). Relations between metabolic syndrome, oxidative stress and in inflammation and cardiovascular disease. *Verhandelingen - Koninklijke Academie voor Geneeskunde van België*, 70 (3), 193-219.

Hwang, E. Y., Yu, M. H., Jung, Y. S., Lee, S. P., Shon, J. H., & Lee, S. O. (2016). Defatted safflower seed extract inhibits adipogenesis in 3T3-L1 preadipocytes and improves lipid profiles in C57BL/6J ob/ob mice fed a high-fat diet. *Nutrition Research*, 36(9), 995-1003. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2016.07.004>

Kawashima, S., Hayashi, M., Takii, T., Kimura, H., Zhang, H. L., Nagatsu, A., et al. (1998). Serotonin derivative, N-(p-coumaroyl) serotonin, inhibits the production of TNF-alpha, IL-1alpha, IL-1beta, and IL-6 by endotoxin-stimulated human blood monocytes. *Journal Interferon Cytokine Research*, 18(6), 423-428. <https://doi.org/10.1089/jir.1998.18.423>

Khalid, N., Khan, R. S., Hussain, M. I., Farooq., Ahmad, A., & Ahmed, I. (2017). A comprehensive characterisation of safflower oil for its potential applications as a bioactive food ingredient - A review. *Trends in Food Science & Technology*, 66, 176-186. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2017.06.009>

Koyama, N., Kuribayashi, K., Seki, T., Kobayashi, K., Furuhashi, Y., Suzuki, K., et al. (2006). Serotonin derivatives, major safflower (*Carthamus tinctorius* L.) seed antioxidants, inhibit low-density lipoprotein (LDL) oxidation and atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 54(14), 4970-4976. <https://doi.org/10.1021/jf060254p>.

Lázaro, M. L. (2009). Distribution and biological activities of the flavonoid luteolin. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*. 9(1), 31-59. doi: <https://doi.org/10.2174/138955709787001712>

Moon, K.-D., Back, S.-S., Kim, J.-H., Jeon, S.-M., Lee, M.-K., & Choi, M.-S. (2001). Safflower seed extract lowers plasma and hepatic lipids in rats fed highcholesterol diet. *Nutrition Research*, 21(6), 895e904. [https://doi.org/10.1016/S0271-5317\(01\)00293-7](https://doi.org/10.1016/S0271-5317(01)00293-7)

Olszewer, E., & Júnior L. M. A. (2012). *Manual de Fitoterápicos em Obesidade*. São Paulo: Ícone.

Organização Mundial da Saúde. (2019). *Doenças Cardiovasculares*. Recuperado de [http://www.paho.org/bra/index.php?option=com\\_content&view=article&id=5253:doencas-cardiovasculares&Itemid=839](http://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5253:doencas-cardiovasculares&Itemid=839).

Sarto, D. A. Q. S., Siqueira, A. H. M., Almeida, F. M., Caproni, K. P., Martins, A. M., Santos, G. B., et al., (2018). Dry Extract of *Passiflora incarnata* L. leaves as a Cardiac and Hepatic Oxidative Stress Protector in LDLr<sup>-/-</sup> Mice Fed High-Fat Diet. *Brazilian Archives of Biology and Technology*, 61, e18180147. 2018. <https://doi.org/10.1590/1678-4324-2018180147>

Seo, T., Ai-Haideri, M., Treskova, E., Worgall, T. S., Kako, Y., Goldberg, I. J., et al. (2000). Lipoprotein lipase-mediated selective uptake from low density lipoprotein requires cell surface proteoglycans and is independent of scavenger receptor class B type 1. *Journal Biological Chemistry*, 275 (39), 30355–30362. <https://doi.org/10.1074/jbc.M910327199>

Serrato, M., & Marian, A. J. (1995). A variant of human paraoxonase/ arylesterase (HUMPONA) gene is a risk factor for coronary artery disease. *Journal of Clinical Investigation*. 96(6), 3005-3008. <https://doi.org/10.1172/JCI118373>

Silva, D. B., Miranda, A. P., Silva, D. B., Angelo, L. R., Rosa, B. B., Soares E. A., et al. (2015). Própolis e natação na prevenção da aterogênese e hipertrofia ventricular esquerda em camundongos hipercolesterolêmicos. *Brazilian Journal of Biology*, 75 (2), 414-422. <http://dx.doi.org/10.1590/1519-6984.15313>

Shin, S., & Ajuwon, K. M. (2018). Effects of Diets Differing in Composition of 18-C Fatty Acids on Adipose Tissue Thermogenic Gene Expression in Mice Fed High-Fat Diets. *Nutrientes*, 10(2), 256. <https://doi.org/10.3390/nu10020256>.

Shirani, J., Pick, R., Roberts, W. C., & Maron, B. J. (2000). Morphology and significance of the left ventricular collagen network in young patients with hypertrophic cardiomyopathy and sudden cardiac death. *Journal American College Cardiology*, 35(1), 36–44. [https://doi.org/10.1016 / s0735-1097 \(99\) 00492-1](https://doi.org/10.1016 / s0735-1097 (99) 00492-1).

Sociedade Brasileira de Cardiologia. (2020). Mortes por doenças cardiovasculares no Brasil em 2020. Recuperado de em <http://www.cardiometro.com.br/>.

Tian, J., Pei, H., Sanders, J. M., Angle, J. F., Sarembock, I. J., Matsumoto, A. H., et al. (2006). Hyperlipidemia is a major determinant of neointimal formation in LDL receptor-deficient mice. *Biochemical Biophysical Research Communications*, 345(3),1004-1009. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2006.04.180>.

Zhao, G., Zheng, X. W., Gai, Y., Chu, W. J., Qin, G. W., & Guo, L. H. (2009). Safflower extracts functionally regulate monoamine transporters. *Journal Ethnopharmacology*, 124(1), 116-124. <https://doi.org/10.1016 / j.jep.2009.04.002>.

#### **Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito**

Karine de Paula Caproni - 09%

Ângela Maria Martins - 09%

Brígida Monteiro Villas Boas - 09%

Danielle Aparecida Quintino Silva Sarto - 09%

Aline Manke Nachtigall - 09%

Leandro dos Santos - 09%

Evelise Aline Soares - 09%

Erika Kristina Incerpi Garcia - 09%

Maria das Graças de Souza Carvalho - 09%

Alícia Marina Cardoso – 09%

José Antonio Dias Garcia – 10%