

Nutrição Brasil 2017;16(3):182-92

## REVISÃO

**Linhaça e azeite de oliva extra-virgem: composição nutricional e efeitos na colite ulcerativa**

***Flaxseed and extra-virgin olive oil: nutritional composition and effects on ulcerative colitis***

Roberto de Paula do Nascimento\*, Beatriz Julião Vieira Aarestrup, D.Sc.\*\*

*\*Nutricionista, Universidade Federal de Juiz de Fora, Instituto de Ciências Biológicas, Departamento de Nutrição, \*\*Professor da Universidade Federal de Juiz de Fora/MG*

Recebido 7 de junho de 2016; aceito 15 de maio de 2017.

**Endereço para correspondência:** Roberto de Paula do Nascimento, Universidade Federal de Juiz de Fora, Instituto de Ciências Biológicas, Departamento de Nutrição. Rua José Lourenço Kelmer, s/n Campus Universitário São Pedro 36036-900 Juiz de Fora MG, E-mail: roberto\_beto1@hotmail.com; Beatriz Julião Vieira Aarestrup: beatrizaarestrup@gmail.com

## Resumo

A linhaça é um grão oleaginoso, de consumo humano e animal, que vêm ganhando a atenção da comunidade científica em razão de suas propriedades nutricionais capazes de promover saúde e prevenir e/ou modular o efeito de certas doenças crônicas não-infecciosas, tais como diabetes, dislipidemia, câncer, doenças cardiovasculares, desequilíbrios intestinais e doenças autoimunes. Por outro lado, o azeite de oliva extra-virgem é o óleo obtido dos frutos da oliveira, sendo muito utilizado em dietas da região do mar mediterrâneo e que recentemente estudos demonstram estar relacionado a diversos benefícios a saúde humana, devido principalmente ao seu conteúdo em ácido oleico e polifenóis funcionais e ativos. Estudos recentes parecem relacionar o consumo de linhaça e azeite de oliva extra-virgem com a prevenção e o tratamento da colite ulcerativa, uma doença caracterizada por inflamação contínua principalmente localizada no reto. Tais alimentos poderiam ser responsáveis pela melhora dos danos ao nível da mucosa da área de intestino grosso afetada, bem como pela atenuação do processo inflamatório local, através da redução de enzimas e proteínas pró-inflamatórias. O objetivo desse estudo é revisar as informações e dados da literatura a cerca da composição nutricional da linhaça e do azeite de oliva extra-virgem e os efeitos destes nas doenças crônicas e principalmente na colite ulcerativa.

**Palavras chave:** linhaça, azeite de oliva extra-virgem, colite ulcerativa.

## Abstract

Flaxseed is a oleaginous grain, for human and animal feeding, which have drawn the attention of the scientific community due to its nutritional properties that promote health and prevent and/or modulate the effect of certain non-infectious chronic diseases, such as diabetes, dyslipidemia, cancer, cardiovascular diseases, intestinal imbalances and autoimmune diseases. On the other hand, the extra-virgin olive oil is the oil obtained from the fruit of the olive tree, widely used in diets of the Mediterranean Sea region. Studies have shown that olive oil is related to several benefits for human health, mainly due to its content in oleic acid and functional and active polyphenols. Recent studies seem to relate the intake of flaxseed and extra virgin olive oil with the prevention and treatment of ulcerative colitis, a disease characterized by continuous inflammation mainly located in the rectum. Such foods could be responsible for the improvement of the mucosal damage in the affected area of the large intestine, as well as in the attenuation of the local inflammatory process, by the reduction of enzymes and pro-inflammatory proteins. The aim of this study is to review the information and data in the literature about the nutritional composition of flaxseed and extra-virgin olive oil and their effect on chronic diseases and especially on ulcerative colitis.

**Key-words:** flaxseed, extra-virgin olive oil, ulcerative colitis

## Introdução

A concepção de alimentos funcionais parece ter surgido no Japão na década de 80, tendo em vista a necessidade de desenvolver alimentos saudáveis para uma população que estava se tornando mais idosa [1]. São definidos como alimentos funcionais aqueles que apresentam propriedades nutricionais benéficas, além das convencionais, sendo sempre apresentados na forma de alimentos; além disso, são também aqueles alimentos com possibilidade de desempenhar um papel importante na redução do risco de diversas doenças crônicas [1,2].

A linhaça ou linho é um grão oleaginoso que vêm ganhando a atenção da comunidade científica em razão de suas propriedades nutricionais capazes de promover saúde e prevenir e/ou modular o efeito de certas doenças crônicas não-infecciosas, tais como diabetes, dislipidemia, câncer, doenças cardiovasculares, desequilíbrios intestinais e doenças auto-imunes [3-8]. Por outro lado, o azeite de oliva extra-virgem (AOEV) é o óleo obtido dos frutos da oliveira, sendo muito utilizado em dietas da região do mar mediterrâneo e que recentemente estudos demonstram estar relacionado a diversos benefícios a saúde humana, devido principalmente ao seu conteúdo em ácido oléico e polifenóis funcionais e ativos [9-11].

Estudos recentes parecem relacionar o consumo de linhaça e AOEV com a prevenção e o tratamento da colite ulcerativa (CU) [12-15], uma doença inflamatória intestinal (DII) caracterizada por inflamação contínua principalmente localizada no reto [16]. Tais alimentos poderiam ser responsáveis pela melhora dos danos a nível de mucosa em intestino grosso afetada, bem como pela atenuação de processo inflamatório local, através da redução de enzimas e proteínas pró-inflamatórias, como ciclo-oxigenase-2 (COX-2), óxido nítrico sintase (iNOS), fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), Interleucina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) e interleucina-6 (IL-6) [12-15,17,18].

Considerando o supracitado, o objetivo desse estudo foi revisar as informações e dados da literatura a cerca da composição nutricional da linhaça e do AOEV e os efeitos destes nas doenças crônicas e principalmente na CU.

## Métodologia

Foram consultadas referências de artigos buscados nas plataformas PubMed/Medline e Scielo, relacionadas com a composição nutricional da linhaça e do AOEV e seus efeitos sobre as doenças crônicas e a principalmente a CU. Os principais termos utilizados, em português e inglês, combinados ou não, foram: “composição nutricional”, “linhaça”, “óleo de linhaça”, “omega-3”, “lignana”, “azeite de oliva extra-virgem”, “omega-9”, “polifenóis”, “colite ulcerativa”.

## Resultados e discussão

### Linhaça

Existem duas variedades de linhaça disponíveis para consumo no mercado, a dourada e a marrom, sendo esta última mais produzida no Brasil e de menor custo [4,6]. A partir da semente da linhaça, pode-se produzir a farinha, o óleo e a goma, os quais podem ser utilizados ou adicionados em iogurtes, bolos, pães, biscoitos, entre outros [6].

A linhaça, quando da sua composição nutricional, é um grão rico em ácidos graxos poliinsaturados, sendo a maior fonte vegetal existente do ômega-3 ácido linolênico (16-23% na semente e 46-60% no óleo), além de também conter em quantidades consideráveis, proteínas, ácido oleico, fibras, vitamina E, cálcio, magnésio, potássio, lignanas e outros compostos fenólicos [3-5,8,19-21]. Sabe-se, entretanto, que o local e a forma de cultivo do grão podem ser responsáveis por diferentes concentrações de nutrientes e compostos presentes na linhaça [6-8,19].

Novello e Pollonio [8] destacam, em estudo de caracterização físico-química, que a semente e o óleo de linhaça (OL) dourada tem melhor qualidade nutricional por conter menor conteúdo de ácidos graxos saturados, e no caso do óleo, maiores valores em ácidos graxos poliinsaturados ômega 3 e 6. Situação semelhante foi encontrada por Molena-Fernandes *et al.* [7], os quais evidenciaram significativamente, maior concentração de ômega-3 na farinha de linhaça dourada. Apesar disso, em estudo mais recente, Barroso *et al.* [4] concluíram que o consumo de linhaça marrom seria mais favorável devido ao seu baixo custo e teores maiores

de tocoferóis, além de maior capacidade e estabilidade oxidativa. Marques [6], por outro lado, afirma que não existe uma espécie melhor que a outra, pois ambas são ricas em lignanas e fibras dietéticas.

O ácido linolênico, ácido graxo presente em maior proporção na linhaça, é essencial ao organismo; atua bloqueando citocinas e quando metabolizado em ácido eicosapentaenóico (EPA) e doco-saexaenóico (DHA), desempenha efeitos anti-inflamatórios através da produção de eicosanoides, tais como as prostaglandinas E3 (PGE3) e F3 (PGF3) [22]. Estas modulam a resposta inflamatória e imunológica, atuando na agregação plaquetária, no crescimento e na diferenciação celular [19,23]. Além disso, os eicosanoides são capazes de modular a complacência e fluidez arterial, minimizando o risco de aterosclerose e outros eventos cardiovasculares [24].

Especula-se que a quantidade necessária para que sejam obtidos os efeitos positivos do ômega-3, seja de 1 a 2 g/dia [23-25]. A dieta consumida pelos países do ocidente, entretanto, não atinge tal meta, visto que contém pouco ômega-3 e excesso de ômega-6, dessa forma, existindo uma alta razão de ômega-6/ômega-3, próxima de 10 a 20:1 [24,25]. Sabe-se que o aumento no consumo diário de ômega-3 substitui parcialmente os ácidos graxos ômega-6 na membrana celular de eritrócitos, plaquetas, linfócitos, monócitos, células endoteliais e hepatócitos, podendo, assim, ter efeito protetor e de alívio sintomático em doenças auto-imunes, artrite reumatóide e DII [25].

Apesar dos benefícios do consumo do ômega-3, a sua biodisponibilidade pode ser afetada dependendo da origem e manejo dos alimentos fonte; peixes de cativeiro têm menor teor de ômega-3 do que peixes selvagens e a semente de linhaça sofre oxidação facilmente, sendo necessária a sua trituração e armazenamento em recipiente escuro e fechado, sendo que seu consumo deve ser feito em até 72 horas [25].

Nas DII, os ácidos graxos ômega-3, especialmente derivados do óleo de peixe, parecem modular a inflamação intestinal recorrente nos pacientes [25,26]. Essa gordura, ao se incorporar de forma imediata na mucosa intestinal, agiria diminuindo os níveis de ácido araquidônico, um tipo de ômega-6 com ação pró-inflamatória, e aumentando os níveis de eicosanoides com ação pro-inflamatória fraca [26].

Em estudo experimental com ratos, Tyagi *et al.* [27] concluíram que o consumo de dose combinada de ômega-6/ômega-3 na proporção de 2 para 1, através de fontes alimentares (mistura de óleo de amendoim, oleína de palma e OL), teve resultados positivos na modulação da CU; os autores observaram redução de infiltração de neutrófilos, preservação da estrutura do cólon e diminuição de mediadores pró-inflamatórios, como TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e NO. O aumento da proporção de ômega-3 com relação a ômega-6, neste caso, provou ser mais adequada que as relações 215:1, 50:1 e 10:1 [27]. No entanto, resultados positivos não são encontrados em todos os estudos, inclusive os com humanos; segundo Cabré, Mañosa e Gassull [26], são vários os estudos que não comprovam o efeito de ômega-3 em pacientes com CU em remissão, sendo que em pacientes com CU ativa, os achados são mais esperançosos.

Em estudo de Varnalidis *et al.* [28] com ratos Wistar em CU induzida tratados com solução rica em EPA, foi constatado que 8 dias após a administração de composto indutor da doença, ocorreram melhoras significativas nas lesões macroscópicas intestinais típicas, com diminuição das erosões epiteliais, maior concentração de hemoglobina e aumento de plaquetas. Além disso, foi detectado aumento da atividade de mieloperoxidase (MPO) e, portanto, aumento da concentração de neutrófilos, células polimorfonucleares que são fundamentais na cicatrização, podendo atuar secretando citocinas e quimiocinas que promovem a resolução dos processos inflamatórios e recuperação tecidual [28]. O EPA, dessa forma, poderia estar diretamente relacionado com a modulação da CU [28].

Outros compostos, presentes na linhaça e que vem sendo estudados devido as suas propriedades terapêuticas, são os compostos fenólicos [3,5,29]. Estes são derivados de plantas, responsáveis pela cor, adstringência, aroma e estabilidade oxidativa dos alimentos [29]. Em humanos, especula-se acerca da capacidade antioxidante e anticâncer de alguns fenólicos encontrados em alimentos, sendo os mais comuns: flavonoides, ácidos fenólicos, fenóis simples, cumarinas, taninos, lignanas e tocoferóis [3,5,29,30].

Na linhaça, a lignana é o fenólico presente em maior quantidade, cerca de até 800 vezes mais que na maioria das suas fontes alimentares; 335 mg de lignana estão presentes em 100 g, quantidade esta que só é maior na semente de gergelim (373 mg por 100 g) [3,5,31]. A biodisponibilidade da lignana faz-se maior quando a semente de linhaça é consumida triturada [32]. Além de estar presente naturalmente em alimentos, a lignana pode se tornar o produto da transformação da lignina, um tipo de fibra insolúvel, no intestino humano [29,31]. O tipo mais

presente de lignana na linhaça é o secoisolariciresinol diglicosídeo (SDG), composto que ao ser convertido em enterodiol e enterolactona por bactérias no intestino, exerce fraca ação estrogênica ou ação antiestrogênica, atuando como um fitoestrógeno e agindo na diminuição de sintomas da menopausa e inibição de câncer de mama, endométrio e próstata [3,5,29,31].

Além do supracitado, estudos mais evidentes sobre os benefícios de SDG são os relacionados a redução do risco de doenças cardiovasculares, através da melhora da pressão arterial e redução de dislipidemias [3,5,30]. Estudos parecem evidenciar os efeitos antioxidantes de SDG contras danos em DNA e peroxidação lipídica, além de promissor efeito preventivo e protetador no desenvolvimento de diabetes tipo 1 e 2 [3,5]. SDG poderia atuar ainda na inibição de tumores de pele, pulmão e cólon através da regulação das sinalizações de proliferação e apoptose celular [3,5,29,33].

Muitos são os estudos em animais e humanos na investigação dos benefícios da linhaça [3,5,27]. No entanto, ainda são escassos os estudos que relacionam esse alimento funcional e seus compostos com as DII, e especialmente a CU, sendo mais comuns investigações da ação desse alimento na obesidade, em doenças cardiovasculares e alterações lipídicas no sangue [5,27].

Segundo Marques *et al.* [34], a linhaça pode ter importante ação no controle da glicemia, triglicerídeos e colesterol total em ratos Wistar; os autores encontraram diminuição significativa dos parâmetros bioquímicos nos grupos experimentais que receberam linhaça crua, linhaça assada e/ou OL. Especialmente, no grupo tratado com a associação de linhaça crua (15,2%) e OL (0,14%), notou-se os melhores resultados, com maior diminuição da glicemia [34]. Tais achados são corroborados em estudo com humanos, feito por Couto e Wichmann [35], os quais evidenciaram, em mulheres acima do peso que realizaram consumo de linhaça marrom por 60 dias, melhora significativa de colesterol sanguíneo e triglicérides, independente da quantidade ingerida (10 ou 20 g). Além disso, o estudo também evidenciou a possível capacidade da linhaça em diminuir medidas antropométricas, como peso e circunferência abdominal [35].

Em estudo realizado por Rosa *et al.* [22], resultados bioquímicos semelhantes foram encontrados em ratos. Os autores testaram a resposta imunológica intestinal e os níveis plasmáticos de lipídios de ratos submetidos a dieta com diferentes fontes de óleos (óleos de linhaça, oliva, peixe e soja), sendo observado que o OL, apesar de ter provocado diminuição de largura das microvilosidades (em oposição ao resultado dos outros óleos), foi capaz de reduzir em maior quantidade a concentração de linfócitos presentes na mucosa intestinal, além de demonstrar valores significativamente menores em triglicerídeos e lipoproteína de baixa densidade (LDL) plasmáticos quando comparados ao grupo controle e ao grupo tratado com óleo de oliva [22].

No mesmo ano, Varma *et al.* [17], ofereceram dieta via oral com grande quantidade de gordura (23%), proveniente do óleo de milho e/ou linhaça, para ratos induzidos a inflamação específica de cólon, por carragena, que imita os efeitos da CU e Doença de Crohn (DC). Os autores comprovaram ter o OL, em comparação ao óleo de milho, efeito menos inflamatório no intestino [17]. No entanto, quando em comparação ao óleo de peixe, Dugani, Elhelawi, Edrah [36], não encontraram resultados positivos para o OL; os autores induziram a CU aguda, por ácido acético, em ratos Wistar, e administraram, via enema, óleos de peixe e linhaça, encontrando efeitos anti-inflamatórios apenas para o primeiro. Especula-se que o óleo de peixe possa ter efeitos melhores que o OL, e que o óleo de milho seja o mais prejudicial, no entanto, devido a falta de padrão entre os estudos [17,36], tais conclusões fazem-se precipitadas.

Rehen *et al.* [15] em estudo a cerca do efeito preventivo do OL sobre a mucosa intestinal de camundongos machos divididos em três grupos (sem CU, com CU e com CU tratado com OL) e submetidos a modelo de CU experimental por Dextran Sulfato de Sódio (DSS), observaram maior ganho de peso no grupo tratado com CU quando comparado ao grupo não tratado, um aumento da relação peso/comprimento do cólon, indicando que o grupo tratado apresentou menor processo inflamatório que o grupo com CU não tratado, e menor produção significativa da citocina pró-inflamatória IL-6. Os resultados encontrados levam a crer que a ingestão do OL pode resultar em diminuição de quadro de infiltração leucocitária e extravasamento vascular [15].

Gomides *et al.* [18] também acharam resultados positivos a nível de cólon no uso da linhaça. Os autores objetivaram provar a capacidade da dieta adicionada de linhaça desengordurada a 10% por 15 semanas de prevenir a ocorrência de lesões pré-cancerígenas em camundongos C57BL/6; apesar dos autores não encontrarem melhoras em proteínas supressoras do tumor e outras envolvidas, a dieta com esse tipo de linhaça proporcionou

proteção da mucosa de cólon distal, através da observação de baixa multiplicidade e reduzida incidência de lesões [18].

Por outro lado, Cohen, Moore, Ward [37] concluíram que o OL a 10% na dieta de ratos knockout IL-10 não foi capaz de atenuar a inflamação intestinal em comparação a dieta padrão. Os autores, entretanto, ressaltam, que talvez nenhuma intervenção dietética fosse capaz de controlar a desregulação imunológica típica desse do modelo animal utilizado pelos autores, o que coloca em questionamento a aplicação deste modelo em experimentação com CU.

Finalmente, Zarepoor *et al.* [28], em contradição a todos os achados anteriores, verificou em estudo de prevenção, ter a linhaça a capacidade de exacerbar o processo agudo de CU. Os autores observaram um aumento na resposta inflamatória no grupo alimentado com linhaça rica em lignanas e ácido linolênico, através do aumento de IL-1 $\beta$  e IL-6 no cólon e sangue e TNF- $\alpha$  no sangue e um aumento de dano tecidual do cólon pelo mesmo grupo; ambos os resultados se demonstraram piores que o grupo controle negativo [38]. Os atípicos resultados encontrados, entretanto, podem ter explicação no modelo de CU induzida utilizado pelos autores, indicando que talvez, a linhaça não exerça efeitos benéficos no método aplicado [38].

Outros estudos com linhaça puderam comprovar o seu efeito benéfico na toxicidade renal de ratos machos albinos [39], em aspectos inflamatórios e imunológicos da pele de gatos domésticos de cabelo curto [40] e na mucosa jejunal de leitões após o desmame através da associação com lactobacilos [41].

Apesar de alguns estudos demonstrarem resultados positivos na utilização da linhaça como alimento imunomodulador para o tecido intestinal, outros estudos ainda exibem dados negativos a cerca dos efeitos deste alimento e seus compostos, na CU. Tal aspecto pode ter explicação nos distintos materiais e métodos utilizados pelos estudos, tais como: o tipo e quantidade da linhaça, o animal utilizado, o tempo de tratamento e a indução da doença. Além disso, por ser um assunto ainda recente, poucos são os estudos com uma mesma metodologia que são replicados a fim de comprovar as alegações sugeridas. Sabe-se, no entanto, que a linhaça é um alimento em potencial, na prevenção e tratamento de doenças crônicas não transmissíveis, fazendo-se necessário que se realize mais estudos relacionando linhaça e CU.

Os estudos experimentais publicados nos últimos seis anos envolvendo o uso da linhaça na modulação da CU estão sumarizados na Tabela I.

#### [Tabela I - Estudos experimentais publicados nos últimos seis anos envolvendo o uso da linhaça na modulação da CU.](#)

##### *Azeite de oliva extra-virgem*

Segundo o Regulamento Técnico de 2005 [42] para Fixação de Identidade e Qualidade de Óleos e Gorduras Vegetais da ANVISA, Azeite Virgem de Oliva é o “azeite obtido do fruto da oliveira unicamente por processos mecânicos ou outros meios físicos, particularmente condições térmicas, que não levem a deterioração do azeite, e que não tenha sido submetido a outro tratamento que não a lavagem, decantação, centrifugação e filtragem. Excluem-se os óleos obtidos por meio de solvente ou re-esterificação e misturas com óleos de outra natureza” [42]. Quando não sofre processo de refinamento, portanto sua semente não sofre alteração no que diz respeito as suas propriedades, conservando melhor os seus componentes, dentre eles os polifenóis agliconados, o azeite é considerado de alta qualidade, sendo então chamado de AOEV, um azeite virgem com acidez inferior a 0,8% [10,43].

O AOEV é constituído, quimicamente, por duas frações: uma saponificável (99% de sua constituição), constituída de ácidos gordos livres, triacilgliceróis, fosfolípidos e glicosídeos, e uma fração insaponificável (1%), formada por hidrocarbonetos, tocoferóis, esteróis, álcoois e pigmentos [43,44]. Da fração saponificável, o AOEV é constituído de ácidos graxos monoinsaturados (73-76%), sendo o restante formado por saturados (13-15%) e poliinsaturados (9-11%) [20,21].

O AOEV possui como ácido graxo mais abundante o ácido oleico (74%), um ômega-9 monoinsaturado que tem dupla ligação entre o carbono 9 e 10, contando a partir do seu grupamento metílico [23]. O ácido oleico é o mais abundante ácido graxo encontrado na natureza, sendo suas principais fontes, o óleo de oliva e canola [24]. Além disso, sabe-se que o azeite é o produto comercial mais rico em ácido oleico; o óleo de canola possui 61% de ômega-9 e o óleo de girassol (OG), apenas 25% [21].

O ácido oleico está relacionado, segundo apontam estudos, com a redução e não oxidação de LDL, com a diminuída síntese endógena de colesterol e manutenção ou aumento da lipoproteína de alta densidade (HDL), contribuindo na prevenção e tratamento de dislipidemias e doenças cardiovasculares [11,21,43]. O consumo de fontes desse ácido graxo está inversamente relacionado a complicações cardíacas; especula-se que o ácido oleico poderia atuar na inibição das fases iniciais da aterogênese através de modulação da ação de células imunes e da expressão de genes [45].

Segundo Carrillo, Cavia, Alonso-Torre [45], o ácido oleico pode ter importante ação benéfica em componentes do sistema imunológico, agindo na diminuição dos efeitos inflamatórios dos ácidos graxos saturados nas células endoteliais, na redução da atividade de células Natural Killer (NK), na inibição da produção de citocinas e mediadores inflamatórios e na supressão da proliferação de linfócitos.

Apesar dos benefícios dos ácidos graxos monoinsaturados e principalmente do ácido oleico, estudos evidenciam que a associação de fontes vegetais e animais de ácidos graxos monoinsaturados não implicaria em efeitos benéficos significantes em doenças crônicas [46]. Segundo Schwingshackl e Hoffmann [46], apenas o consumo de AOEV e não de ômega-9 isolado, estaria relacionado a uma redução considerável de todas as causas de mortalidade, inclusive de eventos cardiovasculares, o que implica na importância do consumo de um produto fonte de diversos compostos e nutrientes.

O AOEV parece ser o óleo melhor tolerado pelo estômago em razão da presença abundante de ácidos monoinsaturados em sua composição. Este óleo demonstra ser benéfico nas gastrites hiperclorídricas e na úlcera gastroduodenal, contribuindo para uma hipermotilidade intestinal [43]. O AOEV pode ser considerado um alimento laxante, que atua favoravelmente na fase posterior da digestão, pois proporciona uma ação mais eficaz da bile na emulsão das gorduras [43].

Estudos *in vitro* apontam que quando utilizado em preparações de carnes e peixe, o AOEV é capaz de inibir a formação de aminas heterocíclicas, compostos carcinogênicos ao humano [47]. Este benefício pode ser associado a incidência de câncer de cólon retal, a qual parece estar negativamente associada ao consumo de AOEV; mecanismos sugerem que este pode influenciar padrões secundários de ácidos biliares no cólon, alterando o metabolismo de poliaminas em enterotoxinas colônicas e reduzindo a progressão de mucosa normal para um adenoma ou carcinoma [47].

Os compostos fenólicos antioxidantes, presentes na fração insaponificável do AOEV, também parecem ter importante papel contra o processo de inflamação do cólon, agindo diretamente na matriz fecal, inibindo radicais livres e reduzindo o dano oxidativo [47]. Estes compostos fenólicos demonstram ter ação anti-inflamatória, antioxidante, antimicrobiana, antiprolifeativa, antiagregante plaquetário, efeitos vasodilatadores e moduladores de importantes vias de sinalização celular [13,14,47,48].

Dentre os compostos fenólicos presentes no AOEV, estão: ácidos fenólicos, secoiridóides, álcoois fenólicos, flavonoides e lignanos [49]. A oleuropeína, um tipo de secoiridóide, é o mais prevalente, se apresentando em maior quantidade nas folhas, sementes, polpa e casca das azeitonas verdes [48]. O azeite não virgem é praticamente ausente de oleuropeína em razão do seu refinamento [49]. A oleuropeína, segundo estudos recentes, teria efeito antioxidante, antiinflamatório, antitumor, hepatoprotetor, antimicrobiano, antiviral, neuroprotetor e preventivo contra DII, inclusive a CU [48,50-52].

Giner *et al.* [52] e Giner *et al.* [50] investigaram o efeito de dieta padronizada adicionada de oleuropeína na CU crônica (estudo preventivo) e aguda, respectivamente, induzida em camundongos. Dentre os resultados encontrados em ambos os estudos e que confirmam os benefícios da dieta com o fenólico na CU, estão: menor infiltrado de neutrófilos, produção diminuída de IL-6 e IL-1 $\beta$  no tecido colônico, menor expressão de COX-2 e iNOS, restauração de epitélio intestinal, melhor resultado no fechamento de feridas e cicatrização [50,52].

Outro composto fenólico de grande interesse científico é o Hidroxitirosol, resultado da hidrólise da oleuropeína durante a maturação da azeitona [47]. Estudos sugerem o seu papel na proteção de processo inflamatório agudo e crônico de artrite reumatoide [53], bem como no tratamento do diabetes e na proteção da pele contra a radiação ultravioleta [54]. Além disso, este composto fenólico pode atuar na prevenção de câncer retal, visto que atua no bloqueio do ciclo celular, reduzindo a taxa de proliferação celular e induzindo apoptose [49,54]. Outros compostos fenólicos também parecem contribuir para os benefícios encontrados na inclusão de

AOEV na dieta, dentre eles, o Acetato de Hidroxitirosol (Hty-Ac) e 3,4-dihidroxifenilglicol (DHPG) [14].

Estudos recentes com AOEV buscam modular o processo de CU, aguda e crônica, através da inserção desse óleo, sua frações ou versão enriquecida com compostos funcionais, em dieta padrão [14,55]. Os estudos realizados em sua maioria são em modelo animal, não existindo ainda estudos experimentais com humanos [14,55].

Um dos primeiros estudos caso-controle com AOEV e CU foi realizado em 2010 por Sanchez-Fidalgo *et al.* [56]. Os autores utilizaram camundongos fêmeas C57BL/6, divididos em dois grupos (dieta enriquecida com OG e com AOEV, ambos a 10%) e submetidos a indução de CU crônica com DSS, e constataram ao final do experimento que a atividade da doença foi significativamente mais elevada no grupo que consumiu OG e que camundongos alimentados com AOEV apresentaram menor incidência e multiplicidade de tumores [56]. Além disso, as enzimas iNOS e COX-2 se apresentaram diminuídas significativamente no grupo tratado com AOEV, e as citocinas pró-inflamatória TNF- $\alpha$  IL-6 e IFN- $\gamma$  se mantiveram em níveis semelhantes aos grupos controles, não aumentando como nos grupos com dieta com OG [56].

Em estudo parecido, Takashima *et al.* [55] concluíram que a alimentação com 5% de AOEV em ratos machos induzidos a CU crônica por DSS, foi capaz de diminuir a expressão de COX-2, iNOS e de suprimir processos apoptóticos. No entanto, não foram encontrados resultados significativos da influência do AOEV em níveis de TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6. No mesmo ano, Hamam, Raafat, Shoukry [57], em estudo com ratos machos induzidos a CU aguda por ácido acético, demonstraram ter o AOEV, administrado via *gavage*, a capacidade de preservar as criptas intestinais e seu epitélio e de diminuir a infiltração de células mononucleares; o AOEV, concluíram os autores, teve um efeito de melhoria sobre a CU aguda, talvez podendo ser utilizado como uma medida protetora alimentar para atenuar a doença em pessoas com alta mortalidade.

A partir de 2012, estudos caso-controle liderados por Susana Sanchez-Fidalgo buscaram suplementar os camundongos não apenas com o AOEV, mas sim com a sua fração insaponificável ou enriquecendo-o com compostos fenólicos, acreditando terem estes métodos maior influência contra a CU crônica ou aguda induzida.

Em um primeiro momento, Sanchez-Fidalgo *et al.* [12] realizaram experimento com 75 camundongos fêmeas C57BL/6, randomizados em 3 grupos, sendo um deles dieta com AOEV enriquecido com 40 mg/kg de hidroxitirosol. Constatou-se que nos grupos alimentados com AOEV houve menores sinais de danos nos 3 segmentos colônicos (proximal, médio e reto) quando comparado ao grupo com dieta que incluía OG, além de ausência de ulcerações e a não perda das criptas da mucosa, preservação de estruturas glandulares, reepitelização e menor contingente inflamatório [12]. Com relação a análise de citocinas, observou-se resultado significativo nos níveis de IL-10, os quais se fizeram maiores nos grupos tratados com AOEV, e nos níveis de TNF- $\alpha$ , os quais se mostraram semelhantes aos grupos controles; não foi encontrados resultados significativo para IL-1 $\beta$  [12]. Especialmente, a dieta de AOEV com hidroxitirosol teve apenas um resultado melhor do que a dieta apenas com AOEV, o qual foi a redução de iNOS. Dessa forma, especula-se, portanto, que a dieta com hidroxitirosol talvez não seja melhor do que a dieta apenas com AOEV.

Em um segundo momento, Sanchez-Fidalgo *et al.* [13] utilizaram de camundongos fêmeas divididas em 4 grupos (dieta com OG, AOEV, dieta com OG enriquecida com fenólicos e dieta com AOEV enriquecido com fenólicos) e submetidas a indução de CU crônica; as dietas foram administradas 30 dias antes da indução da doença. Os autores puderam concluir que a dieta com AOEV enriquecida de fenólicos foi capaz de melhorar de forma significativa os níveis de iNOS e TNF- $\alpha$  (do RNA mensageiro) e de diminuir a cascata inflamatória, promovendo a regulação e transcrição nuclear do fator nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B) [13]. Estes resultados foram melhores na dieta enriquecida com compostos fenólicos quando em comparação com a dieta apenas com AOEV [13], sugerindo que talvez o enriquecimento do AOEV com compostos fenólicos é um tratamento ainda mais eficaz.

No mesmo ano, Sanchez-Fidalgo *et al.* [58] testaram a fração insaponificável do AOEV em um estudo de CU aguda induzida por DSS. Os autores puderam observar pela primeira vez que o grupo alimentado com OG suplementado com a fração insaponificável do AOEV foi capaz de diminuir processos inflamatórios no cólon na mesma proporção que o grupo tratado com AOEV. Dentre os resultados positivos, estão: redução dos níveis de TNF- $\alpha$  e aumento da regulação da expressão de I $\kappa$ B, uma proteína que forma um complexo com NF- $\kappa$ B e que quando degradada, auxilia NF- $\kappa$ B na translocação para o núcleo e posterior expressão de genes pró-inflamatórios [58].

Em estudo mais recente por Sanchez-Fidalgo *et al.* [14], os autores investigaram se outros fenólicos, tais como Hty-Ac e DHPG, seriam capazes de prevenir contra o processo de CU aguda. Utilizando de métodos semelhantes as pesquisas anteriores, os autores separaram randomicamente os animais em 3 grupos: um com dieta padrão e os outros dois com dieta enriquecida em cada um dos compostos fenólicos [14]. Pôde-se concluir ao final do experimento que apenas um composto demonstrou maior capacidade preventiva contra processo inflamatório grave no cólon, sendo ele o Hty-Ac, o qual parece diminuir a expressão de COX-2 e iNOS, além de reduzir os sinais de inflamação no tecido colônico e as áreas de tecido epitelial perdidas [14].

Por fim, pela primeira vez, Cárdeno *et al.* [59], utilizaram as células T de pacientes com DII (CU e DC) em um estudo *in vitro*. Através da coleta de sangue venoso e biópsia de intestino para cultura de células e ao utilizar a fração insaponificável do AOEV, os autores puderam concluir ter esse óleo a capacidade de diminuir a ocorrência de células CD69 e CD25 e da citocina IFN- $\gamma$  [59]. Segundo os autores, o AOEV, portanto, pode ser considerado um alimento complementar no combate aos efeitos inflamatórios da CU [59].

Com base nos resultados das intervenções, nota-se que a fração insaponificável do AOEV foi a que revelou resultados mais reveladores no tratamento da CU, pois foi capaz de melhorar a resposta da doença na fase aguda em animais até quando a fração é adicionada nas dietas com OG como fonte de gordura [57]. Além disso, parece ser evidente que a administração de AOEV enriquecido com vários tipos de fenólicos é mais eficaz do que apenas de hidroxitirosol [12,13]. No entanto, a escassez de pesquisas e replicação de metodologias limita uma conclusão esclarecida, sendo necessários mais estudos experimentais com animais em modelo de CU, visto que nota-se, nas poucas pesquisas realizadas, resultados satisfatórios da ação do AOEV, seus compostos fenólicos e sua fração insaponificável, na prevenção dessa doença.

Estudos experimentais publicados nos últimos seis anos envolvendo o uso de AOEV e/ou seus principais compostos na modulação da CU estão sumarizados na Tabela II.

[Tabela II - Estudos experimentais publicados nos últimos seis anos envolvendo o uso de AOEV e/ou seus principais compostos na modulação da CU.](#)

## Conclusão

Fazem necessários mais estudos experimentais com o uso de alimentos funcionais potenciais na prevenção e tratamento da CU, como a Linhaça e o AOEV.

Estudos com animais relacionando a linhaça e CU ainda mostram-se inconclusivos, com alguns autores evidenciando resultados positivos e outros não significativos ou negativos no seu uso. No caso do AOEV, estudos com animais parecem evidenciar a capacidade desse óleo na diminuição da atividade da doença, através do aumento do processo de cicatrização, na melhora do processo inflamatório e resposta imunológica, com a diminuição da expressão de COX-2, iNOX e citocinas pró-inflamatórias e um aumento IL-10, uma citocina anti-inflamatória.

É possível concluir, portanto, que a linhaça pode não exercer efeitos significativos nessa doença, e que o AOEV é um potencial alimento na prevenção e tratamento da CU.

## Referências

1. Moraes FP, Colla LM. Alimentos funcionais e nutracêuticos: definições, legislação e benefícios á saúde. Revista Eletrônica de Farmácia 2006;3(2):99-112.
2. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução no 18, de 30 de abril de 1999. Brasília/DF: 1999.
3. Goyal A, Sharma V, Upadhyay N, Gill S, Sihag M. Flax and flaxseed oil: an ancient medicine and modern functional food. J Food Sci Technol 2014;51(9):1633-53.
4. Barroso AKM, Torres AG, Castelo-Branco VN, Ferreira A, Finotelli PV, Freitas SP, Rocha-Leão MHM. Linhaça marrom e dourada: propriedades químicas e funcionais das sementes e dos óleos prensados a frio. Cienc Rural 2014;44(1):181-7.
5. Katare C, Saxena S, Agrawal S, Prasad GBKS, Bisen PS. Flax seed: a potential medicinal food. J Nutr Food Sci 2012;2(1):120-7.



6. Marques AC. Propriedades funcionais da linhaça (*linum usitatissimum* L.) em diferentes condições de preparo e de uso em alimentos [TCC]. Santa Maria: Universidade Federal de Santa Maria; 2008.
7. Molena-Fernandes CAI, Schimidt G, Neto-Oliveira ER, Bersani-Amado CA, Cuman RKN. Avaliação dos efeitos da suplementação com farinha de linhaça (*Linum usitatissimum* L.) marrom e dourada sobre o perfil lipídico e a evolução ponderal em ratos Wistar. *Rev Bras Plantas Med* 2010;12(2):201-7.
8. Novello D, Pollonio MAR. Caracterização físico-química e microbiológica da linhaça dourada e marrom (*Linum Usitatissimum* L). *Rev Inst Adolfo Lutz* 2012;71(2): 291-300.
9. Cardoso LGV, Barcelos MFP, Oliveira AF, Pereira JAR, Abreu WC, Pimentel FA, Cardoso MG, Pereira MCA. Características físico-químicas e perfil de ácidos graxos de azeites obtidos de diferentes variedades de oliveiras introduzidas no Sul de Minas Gerais – Brasil. *Semina: Cien Agrárias* 2010;31(1):127-36.
10. Angelis RC. Novos conceitos em nutrição: reflexões a respeito do elo dieta e saúde. *Arq Gastroenterol* 2001;38(4):269-71.
11. Frankel EN. Nutritional and biological properties of extra virgin olive oil. *J Agric Food Chem* 2011;59(3):785-92.
12. Sánchez-Fidalgo S, Sánchez de Ibarguen L, Cárdeno A, Alarcón de la Lastra C. Influence of extra-virgem olive oil diet enriched with hydroxytyrosol in a chronic DSS colitis model. *Eur J Nutr* 2012;51(4):497-506.
13. Sánchez-Fidalgo S, Cárdeno A, Sánchez-Hidalgo M, Aparicio-Soto M, de la Lastra CA. Dietary extra-virgem olive oil polyphenols supplementation modulates DSS-induced chronic colitis in mice. *J Nutr Biochem* 2013;24(7):1401-13.
14. Sánchez-Fidalgo S, Villegas I, Aparicio-Soto M, Cárdeno A, Rosillo MÁ, González-Benjumea A, Marset A, López Ó, Maya I, Fernández-Bolaños JG, Alarcón de la Lastra C. Effects of dietary virgin olive oil polyphenols: hydroxytyrosyl acetate and 3, 4-dihydroxyphenylglycol on DSS-induced acute colitis in mice. *J Nutr Biochem* 2015;26(5):513-20.
15. Rehen CS, Almeida ACA, Socca EAR, Takayama C, de-Faria FM, Dunder RJ, Luiz-Ferreira A; Brito ARMS. Efeito do óleo de linhaça sobre a mucosa intestinal de animais submetidos à modelo de colite experimental. Poster session presented at: XVIII Congresso Interno de Iniciação Científica da Universidade Federal de Campinas; 2010 Sep 22-23; Campinas/SP.
16. Branco MC. Aspectos Nutricionais da Doença Inflamatória do Intestino [TCC]. Porto: Universidade do Porto; 2012.
17. Varma S, Eskin MNA, Bird R, Dolenko B, Raju J, Ijare OB, Bezabeh T. Potential of Magnetic Resonance Spectroscopy in Assessing the Effect of Fatty Acids on Inflammatory Bowel Disease in an Animal Model. *Lipids* 2010;45(9):843-54.
18. Gomides AF, Paula SO, Rosa DD, Oliveira LL, Comastri DS, Peluzio Mdo C. Use of defatted flaxseed meal reduces precancerous colon lesions in C57BL/6 mice. *Acta Cir Bras* 2013;28(8):607-13.
19. Cupersmid L, Fraga APR, Abreu ES, Pereira IRO. Linhaça: composição química e efeitos biológicos. *e-Scientia* 2012;5(2):33-40.
20. IBGE. Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009. Tabelas de composição nutrição nutricional dos alimentos consumidos no Brasil. Rio de Janeiro, RJ; 2011.
21. Núcleo de Estudos e Pesquisas em Alimentação (NEPA). Tabela Brasileira de Composição de Alimentos – TACO. 4 ed. Campinas: Nepa-Unicamp; 2011.
22. Rosa DD, Sales RL, Moraes LFS, Lourenço FC, Neves CA, Sabarense CM, Ribeiro SMR, Peluzio MCG. Flaxseed, olive and fish oil influence plasmatic lipidis, lymphocyte migration and morphometry of the intestinal of Wistar rats. *Acta Cir Bras* 2010;25(3):275-80.
23. Sabarense CM, Peluzio MCG. Lipídios. In: Costa NMB, Peluzio MCG, Eds. *Nutrição Básica e Metabolismo*. 1 ed. Viçosa: UFV; 2008.
24. Lottenberg AMP. Importância da gordura alimentar na prevenção e no controle de distúrbios metabólicos e da doença cardiovascular. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2009;53(5):595-607.
25. Waitzberg DL. Ômega-3: o que existe de concreto? São Paulo: Nutrilite; 2007.

26. Cabré E, Mañosa M, Gassul MA. Omega 3 fatty acids and inflammatory bowel diseases – a systematic review. *Br J Nutr* 2012;107:S240-52.
27. Tyagi A, Kumar U, Reddy S, Santosh VS, Mohammed SB, Ehtesham NZ, Ibrahim A. Attenuation of colonic inflammation by partial replacement of dietary linoleic acid with  $\alpha$ -linolenic acid in a rat model of inflammatory bowel disease. *Br J Nutr* 2012;108(9):1612-22.
28. Varnalidis I, Ioannidis O, Karamanavi E, Ampas Z, Poutahidis T, Taitzoglou I, Paraskevas G, Botsios D. Omega 3 fatty acids supplementation has an ameliorative effect in experimental ulcerative colitis despite increased colonic neutrophil infiltration. *Rev Esp Enferm Dig* 2011;103(10):511-8.
29. Cordeiro R, Fernandes PL, Barbosa LA. Semente de linhaça e o efeito de seus compostos sobre as células mamárias. *Rev Bras Farmacogn* 2009;19(3):727-32.
30. Angelo PM, Jorge N. Compostos fenólicos em alimentos - uma breve revisão. *Rev Inst Adolfo Lutz* 2007;66(1):1-9.
31. Peterson J, Dwyer J, Adlercreutz H, Scalbert A, Jacques P, McCullough ML. Dietary lignans: physiology and potential for cardiovascular disease risk reduction. *Nutr Rev* 2010;68(10):571-603.
32. Zarepoor L. The Effects of Flaxseed and Its Bioactives on Colon Health and DSS-induced Acute Colitis and Recovery in C57BL/6 Mice. Guelph: University of Guelph; 2014.
33. Biasi F, Astegiano M, Maina M, Leonarduzzi G, Poli G. Polyphenol supplementation as a complementary medicinal approach to treating inflammatory bowel disease. *Curr Med Chem* 2011;18(31):4851-65.
34. Marques AC, Hautrive TP, Moura GB, Callegaro MGK, Hecktheuer LHR. Efeito da linhaça (*Linum usitatissimum* L.) sob diferentes formas de preparo na resposta biológica em ratos. *Rev Nutr* 2011;24(1):131-41.
35. Couto AN, Wichmann FMA. Efeitos da farinha da linhaça no perfil lipídico e antropométrico de mulheres. *Alim Nutr Araraquara* 2011;22(4):601-8.
36. Dugani A, Elhelawi A, Edrah A. Comparative effect of flaxseed oil and fish oil in acetic acid-induced colitis in rats. *Libyan J Pharm & Clin Pharmacol* 2012;1:451372.
37. Cohen SL, Moore AM, Ward WE. Flaxseed oil and inflammation-associated bone abnormalities in interleukin-10 knockout mice. *J Nutr Biochem* 2005;16(6):368-74.
38. Zarepoor L, Lu JT, Zhang C, Wu W, Lepp D, Robinson L, Wanasundara J, Cui S, Villeneuve S, Fofana B, Tsao R, Wood GA, Power KA. Dietary flaxseed intake exacerbates acute colonic mucosal injury and inflammation induced dextran sodium sulfate. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2014;306(12):G1042-55.
39. Abdel Moneim AE, Dkhil MA, Al-Quraishy S. The protective effect of flaxseed oil on lead acetate-induced renal toxicity in rats. *J Hazard Mater* 2011;194:250-5.
40. Park HJ, Park JS, Hayek MG, Reinhart GA, Chew BP. Dietary fish oil and flaxseed oil suppress inflammation and immunity in cats. *Vet Immunol Immunopathol* 2011;141(3-4):301-6.
41. Toth S, Jonecova Z, Kruzliak P, Ciccocioppo R, Nemcova R. Influence of dietary supplementation with flaxseed and lactobacilli on the cells of local innate immunity response in the jejunal mucosa in piglets after weaning. *Acta Histochem* 2015;117(2):188-95.
42. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução RDC no 270, de 22 de setembro de 2005. Brasília/DF; 2005.
43. Pedrosa SSS. Análise dos componentes do azeite utilizando métodos quimiométricos. [Dissertation]. Aveiro: Universidade do Aveiro; 2010.
44. Bulotta S, Celano M, Lepore SM, Montalcini T, Pujia A, Russo D. Beneficial effects of the olive oil phenolic components oleuropein and hydroxytyrosol: focus on protection against cardiovascular and metabolic diseases. *J Transl Med* 2014;12:219.
45. Carrillo C, Cavia Mdel M, Alonso-Torre S. Role of oleic acid in immune system; mechanism of action; a review. *Nutr Hosp* 2012;27(4):978-90.
46. Schwingshackl L, Hoffmann G. Monounsaturated fatty acids, olive oil and health status: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Lipids Health Dis* 2014;13:154.

47. Stark AH, Madar Z. Olive oil as a functional food: epidemiology and nutritional approaches. *Nutr Rev* 2002;60(6):170-6.
48. Barbaro B, Toietta G, Maggio R, Arciello M, Tarocchi M, Galli A, Balsano C. Effects of the olive-derived polyphenol oleuropein on human health. *Int J Mol Sci* 2014;15(10):18508-24.
49. Monteiro-Silva F. Olive oil's polyphenolic metabolites - from their influence on human health to their chemical synthesis. eprint arXiv 2014; arXiv:1401.2413.
50. Giner E, Andújar I, Recio MC, Ríos JL, Cerdá-Nicolás JM, Giner RM. Oleuropein ameliorates acute colitis in mice. *J Agric Food Chem* 2011;59(24):12882-92.
51. Rodríguez-Morató J, Xicota L, Fitó M, Farré M, Dierssen M, de la Torre R. Potential role of olive oil phenolic compounds in the prevention of neurodegenerative diseases. *Molecules* 2015;20(3):4655-80.
52. Giner E, Recio MC, Ríos JL, Giner RM. Oleuropein Protects against Dextran Sodium Sulfate-Induced Chronic Colitis in Mice. *J Nat Prod* 2013;76(6):1113-20.
53. Silva S, Sepodes B, Rocha J, Direito R, Fernandes A, Brites D, Freitas M, Fernandes E, Bronze MR, Figueira ME. Protective effects of hydroxytyrosol-supplemented refined olive oil in animal models of acute inflammation and rheumatoid arthritis. *J Nutr Biochem* 2015;26(4):360-8.
54. Rahmani AH, Albutti AS, Aly SM. Therapeutics role of olive fruits/oil in the prevention of diseases via modulation of anti-oxidant, anti-tumour and genetic activity. *Int J Clin Exp Med* 2014;7(4):799-808.
55. Takashima T, Sakata Y, Iwakiri R, Shiraishi R, Oda Y, Inoue N, Nakayama A, Toda S, Fujimoto K. Feeding with olive oil attenuates inflammation in dextran sulfate sodium-induced colitis in rat. *J Nutr Biochem* 2014;25(2):186-92.
56. Sánchez-Fidalgo S, Villegas I, Cárdeno A, Talero E, Sánchez-Hidalgo M, Motilva V, Alarcón de la Lastra C. Extra-virgin olive oil-enriched diet modulates DSS-colitis-associated colon carcinogenesis in mice. *Clin Nutr* 2010;29(5):663-73.
57. Hamam GG, Raafat MH, Shoukry Y. Possible protective effect of dietary extra-virgin olive oil on experimentally induced acute colitis in adult male albino rats: a histological and immunohistochemical study. *The Egyptian Journal of Histology* 2014;37(2):373-85.
58. Sánchez-Fidalgo S, Cárdeno A, Sánchez-Hidalgo M, Aparicio-Soto M, Villegas I, Rosillo MA, de la Lastra CA. Dietary unsaponifiable fraction from extra virgin olive oil supplementation attenuates acute ulcerative colitis in mice. *Eur J Pharm Sci* 2013;48(3):572-81.
59. Cárdeno A, Magnusson MK, Strid H, Alarcón de La Lastra C, Sánchez-Fidalgo M, Ohman L. The unsaponifiable fraction of extra virgin olive oil promotes apoptosis and attenuates activation and homing properties of T cells from patients with inflammatory bowel disease. *Food Chem* 2014;161:353-60.