



JANINA DE SALES GUILARDUCCI

**EFEITOS IMUNOLÓGICOS E METABÓLICOS DE
DIFERENTES DOSES DE PREBIÓTICO (*Saccharomyces
cerevisiae*) EM RATOS WISTAR DIABÉTICOS**

**LAVRAS – MG
2019**

JANINA DE SALES GUILARDUCCI

**EFEITOS IMUNOLÓGICOS E METABÓLICOS DE DIFERENTES DOSES DE
PREBIÓTICO (*Saccharomyces cerevisiae*) EM RATOS WISTAR DIABÉTICOS**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Lavras, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, área de concentração: Alterações metabólicas, inflamação e alimentos funcionais para obtenção do título de Mestre.

Prof. Dr. Luciano José Pereira
Orientador

**LAVRAS - MG
2019**

Ficha catalográfica elaborada pelo Sistema de Geração de Ficha Catalográfica da Biblioteca
Universitária da UFLA, com dados informados pelo(a) próprio(a) autor(a).

Guilarducci, Janina de Sales.

Efeitos imunológicos e metabólicos de diferentes doses de prebiótico
(*Saccharomyces cerevisiae*) em ratos Wistar diabéticos / Janina de Sales
Guilarducci. - 2019.

68 p. : il.

Orientador(a): Luciano José Pereira.

Dissertação (mestrado acadêmico) - Universidade Federal de Lavras,
2019.

Bibliografia.

1. Diabetes. 2. Prebióticos. 3. Inflamação. I. Pereira, Luciano José. II.
Título.

JANINA DE SALES GUILARDUCCI

**EFEITOS IMUNOLÓGICOS E METABÓLICOS DE DIFERENTES DOSES DE
PREBIÓTICO (*Saccharomyces cerevisiae*) EM RATOS WISTAR DIABÉTICOS**

**IMMUNOLOGICAL AND METABOLIC EFFECTS OF DIFFERENT DOSES OF
PREBIOTIC (*Saccharomyces cerevisiae*) IN DIABETIC WISTAR RATS**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Lavras, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, área de concentração: Alterações metabólicas, inflamação e alimentos funcionais para obtenção do título de Mestre.

APROVADA em 31 de Maio de 2019.

Profº. Drº. Chrystian Araújo Pereira UFLA

Profº. Drº. Márcio Gilberto Zangeronimo UFLA

Profº. Drº. Grazielle Caroline da Silva UNILAVRAS

Prof. Dr. Luciano José Pereira
Orientador

**LAVRAS - MG
2019**

Á Deus,

Com todo exemplo de humildade e luta, dotada de amor incondicional e bondade, e que sempre acreditou na realização dos meus ideais, minha amada Mãe Maria Aparecida de Sales Guilarducci (saudades).

DEDICO ESTE TRABALHO

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por ser minha força mediante as dificuldades enfrentadas e por tornar possível a realização dos meus sonhos.

À Universidade Federal de Lavras em nome do excelentíssimo Reitor Professor José Roberto Soares Scolforo e ao Departamento de Ciências da Saúde em nome do chefe Professor Thales Augusto Barçante, agradeço pela possibilidade de realização deste trabalho e apoio durante a execução do mesmo.

Agradeço também à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo apoio e bolsa concedida.

Ao meu orientador Dr. Luciano José Pereira, pela confiança, ensinamentos e paciência, a quem admiro e tenho como exemplo de professor e pesquisador, serei eternamente grata.

Ao Laboratório de Fisiologia e principalmente as novas amigas proporcionadas: Natália Oliveira, Viviam Silva, Andressa Pereira, Diana Azzi, Marina Apocalypse, Grazielle Silva e Débora Galdino, agradeço pelas conversas, ajuda, apoio, sorrisos e choros.

Agradeço ao Willian Cortez técnico do Laboratório de Fisiologia e Farmacologia do Departamento de Medicina Veterinária pelo empenho em colaborar na execução de vários procedimentos deste trabalho, minha eterna gratidão.

A minha amiga, e técnica do Biotério Erika Oliveira por toda ajuda, colaboração e apoio durante a execução do experimento, agradeço pelo fortalecimento de nossa amizade.

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde representado pelo Professor Dr^o Fernando Henrique Ferrari Alves agradeço a colaboração e apoio, e aos professores do mesmo agradeço pelos ensinamentos, vocês foram muito importante nesta etapa.

Ao Departamento de Medicina Veterinária, aos professores e alunos da Patologia e ao técnico do Laboratório de Histologia Isaac Kong pela ajuda e apoio. Agradeço em especial a Professora Mary Suzan Varaschin pela ajuda e considerações sobre a avaliação histopatológica. À Tamira Maria por compartilhar seus conhecimentos e ajuda durante as análises.

Ao Professor Raimundo Vicente de Souza (*in memoriam*), por seus ensinamentos, materiais disponibilizados para as análises e dicas para a execução deste trabalho.

À primeira turma do Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde, agradeço pela amizade, conversas e ajuda. Ao Breno Augusto, pelo apoio e dedicação durante a execução do experimento, agradeço por sua amizade e carinho. A Liga Acadêmica Interdisciplinar de Fisiologia (LAIFI) agradeço pela troca de conhecimentos.

Aos animais deste experimento que proporcionaram resultados promissores no auxílio da melhoria da qualidade de vida dos portadores do diabetes, minha eterna gratidão e respeito.

À minha mãe Maria Aparecida de Sales Guilarducci (*saudades*) por seu amor e exemplo de luta, esperança e humildade. Ao meu Pai, Pedro Paulo de Oliveira Guilarducci por proporcionar condições aos meus estudos, por seu amor, apoio e confiança.

Aos meus irmãos Daniela de Sales Guilarducci, Flávia de Sales Guilarducci e Pedro Júnior Guilarducci pelo apoio, carinho, amor e principalmente por sempre cuidar de mim, além de compreender meus momentos ausentes em família. Ao meu namorado, Daniel Ferreira por seu amor, carinho, admiração e pela compreensão dos momentos ausentes.

Ao meu afilhado Lucas Sales, por seu carinho e admiração. Ao meu cunhado Rafael de Almeida e Erton Rocha agradeço pela paciência e apoio de ambos. A minha princesinha Beatriz por seu sorriso sincero e carinho. A minha prima e amiga Priscila Evelling por sempre me fazer sorrir mesmo nas dificuldades e pelo apoio. Ao meu amigo João Paulo Lima pela motivação. Aos meus primos pelas conversas e gargalhadas sem fim. Aos meus tios pelo carinho e admiração. Aos meus animais de estimação Poly (*saudades*) e Jack pelo amor incondicional.

À todos que de forma direta ou indireta contribuíram minha gratidão.

RESUMO GERAL

O Diabetes *Mellitus* (DM) constitui um dos principais problemas de saúde pública mundial. O tratamento convencional desta enfermidade envolve mudanças no estilo de vida, incluindo melhora da alimentação e atividade física. As fibras solúveis, como os β -glucanos (BG) de cereais tem sido utilizadas como uma ferramenta estratégica no controle do DM devido aos seus efeitos hipolipemiantes e hipoglicemiantes. Porém, as BG de leveduras ainda são pouco investigadas. O objetivo deste estudo foi avaliar diferentes doses de BG isolados de *Saccharomyces Cerevisiae* sobre parâmetros inflamatórios e metabólicos de ratos *Wistar* machos induzidos ao diabetes experimental. Trinta e cinco animais foram induzidos ao diabetes (injeção i.p. de estreptozotocina 70 mg/kg) e após constatação (48 horas) de glicemia superior a 250 mg/dL foram divididos aleatoriamente em cinco grupos (n=7). Os animais receberam diariamente doses de 0 mg/kg (controle negativo), 10 mg/kg, 20 mg/kg ou 40 mg/kg de BG respectivamente por 4 semanas. Um grupo adicional recebeu 1000 mg/kg de derivado de óleo de peixe comercial (rico em ômega-3 - controle positivo) pelo mesmo período. O consumo de água e ração, glicemia, níveis séricos de colesterol total e frações, triacilgliceróis (TAG), bem como os níveis séricos de alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), fator de necrose tumoral (TNF α), interleucina 1 β (IL-1 β) e interleucina 10 (IL-10) foram mensurados. Foi realizada ainda avaliação histológica do fígado, pâncreas e intestino delgado. Os animais que ingeriram BG apresentaram menor consumo de ração e água (p<0,05) em relação aos grupos controle (ômega 3 e 0 mg). Houve redução significativa da glicemia e dos níveis séricos de colesterol total, LDL-c e TAG (p<0,05); sem alterações para as concentrações de HDL-c (p>0,05) em relação ao controle negativo para as doses acima de 10 mg/kg. Para as enzimas hepáticas, houve redução média de 40% da concentração sérica de ALT e de 60% para AST. Os parâmetros metabólicos que apresentaram alterações significativas foram submetidos a modelos de regressão, com ajuste de segundo grau. A dose ideal estimada pela média de todos estes parâmetros foi de 30,39 mg/kg/dia. Em relação ao perfil imunológico, o TNF- α reduziu significativamente entre os grupos em relação ao controle (0 mg) (p<0,05), porém, não foram encontradas diferenças estatísticas significativas entre os grupos para IL-1 β e IL-10 (p>0,05). Não foram encontradas alterações histológicas em pâncreas, fígado ou intestino nos grupos estudados. Concluiu-se que os BGs de levedura reduziram significativamente a glicemia, bem como os níveis séricos de colesterol total, LDL-c e TAG. Houve efeito hepatoprotetor pela redução de ALT e AST e ocorreu redução significativa do fator pró-inflamatório TNF- α .

Palavras-Chave: Fibras dietéticas. Beta-glucanas. Prebióticos. Metabolismo.

GENERAL ABSTRACT

Diabetes Mellitus (DM) is one of the main problems of global public health. Conventional treatment of diabetes involves changes in lifestyle, including diet and physical activity. Soluble fibers, such as β -glucans (BG) have been used in the control of diabetes due to its hypoglycemic and hypolipidemic effects. The objective of this study was to evaluate different dosages of BG isolated from *Saccharomyces cerevisiae* on inflammatory and metabolic parameters of *Wistar* rats experimentally induced to diabetes by streptozotocin injection (i. p. 70mg / kg). Animals were considered diabetic when blood glucose levels reached values above 250 mg / dL. Thirty-five animals were randomly divided into five groups (n = 7) and received daily doses of 0 mg / kg (negative control), 10 mg / kg, 20 mg / kg or 40 mg / kg BG per 4 weeks. One group received 1000 mg / kg of commercial fish oil derivative (rich in omega-3 - positive control) for the same period. The consumption of water and feed, blood glucose, serum levels of total cholesterol and fractions, triacylglycerols (TAG), as well as serum levels of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), tumor necrosis factor (TNF α), interleukin 1 β (IL-1 β) and interleukin 10 (IL-10) were measured. Histological evaluation of the liver, pancreas and small intestine was also performed. The animals that consumed BG presented lower feed and water consumption (p <0.05) in relation to the control groups (omega 3 and 0 mg). There was a significant reduction of glycemia and serum levels of total cholesterol, LDL-c and TAG (p <0.05); without changes in HDL-c concentrations (p > 0.05). Reductions have generally been obtained with the lowest dose of 10 mg / kg. For hepatic enzymes, there was an average reduction of 40% in serum ALT concentration and 60% in AST. Metabolic parameters that presented significant alterations were submitted to regression models, with second-degree adjustment. The ideal dose estimated by the mean of all these parameters was 30.39 mg / kg / day. In relation to the immunological profile, TNF α significantly reduced between the groups in relation to the control (0 mg) (p <0.05), but no significant statistical differences were found between the groups for IL-1 β and IL-10 (p > 0.05). No histological changes were found in the pancreas, liver or intestine in the studied groups. It was concluded that BGs significantly reduced glycemia, as well as serum levels of total cholesterol, LDL-c, and TAG. There was a hepatoprotective effect due to the reduction of ALT and AST. There was a significant reduction of tumor necrosis factor.

Key words: Dietary fibers. Beta-glucans. Prebiotic. Metabolism.

LISTA DE FIGURAS

SEGUNDA PARTE – ARTIGO

Figura 1.	Delineamento Experimental ao longo do tempo	59
Figura 2.	Consumo hídrico e de ração de ratos Wistar diabéticos induzidos por injeção intraperitoneal de estreptozotocina (70 mg/kg) e tratados com diferentes doses de β -Glucano de <i>Saccharomyces cerevisiae</i> por um período de 28 dias. Letras minúsculas diferentes indicam diferença significativa pelo teste Student Newman Keuls a 5% de probabilidade ($p < 0,05$).....	60
Figura 3.	Parâmetros metabólicos de ratos Wistar diabéticos induzidos por injeção intraperitoneal de estreptozotocina (70 mg/kg) e tratados com diferentes doses de β -Glucano de <i>Saccharomyces cerevisiae</i> por um período de 28 dias. Letras minúsculas diferentes indicam diferença significativa pelo teste Student Newman Keuls a 5% de probabilidade ($p < 0,05$).....	61
Figura 4.	Parâmetros inflamatórios de ratos Wistar diabéticos induzidos por injeção intraperitoneal de estreptozotocina (70 mg/kg) e tratados com diferentes doses de β -Glucano de <i>Saccharomyces cerevisiae</i> por um período de 28 dias. Letras minúsculas diferentes indicam diferença significativa pelo teste Student Newman Keuls a 5% de probabilidade ($p < 0,05$).....	62
Figura 5.	Ajuste do modelo linear de segundo grau de acordo com o coeficiente de determinação R ² de ratos Wistar diabéticos induzidos por injeção intraperitoneal de estreptozotocina (70 mg/kg) e tratados com diferentes doses de β -Glucano de <i>Saccharomyces cerevisiae</i> por um período de 28 dias.....	63
Figura 6.	Histologia hepática com coloração por HE (400x) de ratos Wistar diabéticos induzidos por injeção intraperitoneal de estreptozotocina (70 mg/kg) e tratados com diferentes doses de β -Glucano de <i>Saccharomyces cerevisiae</i> por um período de 28 dias. A- Controle, B- 0 mg/kg, C- 10 mg/kg, D- 20 mg/kg, E- 40 mg/kg.	64
Figura 7.	Histologia de submucosa de intestino delgado com coloração por HE (400x) de ratos Wistar diabéticos induzidos por injeção intraperitoneal de estreptozotocina (70 mg/kg) e tratados com diferentes doses de β -Glucano de <i>Saccharomyces cerevisiae</i> por um período de 28 dias. A- Controle, B- 0 mg/kg, C- 10 mg/kg, D- 20 mg/kg, E- 40 mg/kg.	65
Figura 8.	Histopatologia pancreática com coloração por HE (400x) de ratos Wistar diabéticos induzidos por injeção intraperitoneal de estreptozotocina (70 mg/kg) e tratados com diferentes doses de β -Glucano de <i>Saccharomyces cerevisiae</i> por um período de 28 dias. A- Controle, B- 0 mg/kg, C- 10 mg/kg, D- 20 mg/kg, E- 40 mg/kg.....	66

LISTA DE TABELAS

SEGUNDA PARTE – ARTIGO

- Tabela 1. Doses de BG administradas por gavagem em animais com DM induzido por estreptozotocina (70 mg/kg)58
- Tabela 2. Escores histopatológicos de pâncreas de ratos diabéticos induzidos por estreptozotocina (70 mg/kg) e tratados com diferentes doses de β -Glucano de levedura.....58

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AA	Ácido Araquidônico
AGEs	Produtos finais da glicação avançada
ALT	Alanina aminotransferase
ANOVA	Análise de variância
AST	Aspartato aminotransferase
BG	β -glucano
BGs	β -glucanos
CT	Colesterol total
COX	Ciclooxigenase
DHA	Ácido docosahexaenoico
DM	Diabetes <i>Mellitus</i>
DM1	Diabetes <i>Mellitus</i> tipo 1
DM2	Diabetes <i>Mellitus</i> tipo 2
EDTA	Ácido etilenodiamino tetra-acético
EPA	Ácido eicosapentanoico
GLP-1	Peptídeo semelhante ao glucagon 1
HDLc	<i>High Density Lipoprotein cholesterol</i> – Colesterol de Lipoproteína de alta densidade
HLA	Antígeno leucocitário humano
HNF	Fator nuclear dos hepatócitos
IL-1 β	Interleucina 1 β
IL-6	Interleucina 6
IL-10	Interleucina 10
IL-12	Interleucina 12
i.p	Intraperitoneal
LDLc	<i>Low Density Lipoprotein cholesterol</i> – Colesterol de Lipoproteína de baixa densidade
LOX	Lipoxigenase
MODY	Diabetes juvenil de início da maturidade
NK	<i>Natural Killers</i>
PAMPs	Padrão Molecular Associado ao Patógeno
PCR	Proteína C reativa

PGE2	Prostaglandina E2
PRRs	Receptores de Reconhecimento de Padrões
ROS	Espécies reativas de oxigênio
STZA	Estreptozotocina
TAG	Triacilgliceróis
TGF β	Fator de crescimento transformante β
TH22	Células T helper 22
TNF α	Fator de necrose tumoral α
TTOG	Teste oral de tolerância a glicose
VLDLc	<i>Very Low Density Lipoprotein cholesterol</i> – Colesterol de Lipoproteína de muito baixa densidade

SUMÁRIO

	PRIMEIRA PARTE	14
1	INTRODUÇÃO	14
2	REFERENCIAL TEORICO	15
2.1	Epidemiologia do Diabetes <i>Mellitus</i>	15
2.2	Classificação, Etiologia e Patofisiologia do Diabetes <i>Mellitus</i>	16
2.3	Diabetes <i>Mellitus</i> e complicações associadas	19
2.4	Fibras solúveis com ênfase nos β-Glucanos e efeitos promissores	21
2.5	Ômega - 3	24
3	CONSIDERAÇÕES FINAIS	25
	REFERÊNCIAS	26
	SEGUNDA PARTE – ARTIGO	38
	ARTIGO 1 - EFEITOS IMUNOLÓGICOS E METABÓLICOS DE DIFERENTES DOSES DE PREBIÓTICO (<i>Saccharomyces cerevisiae</i>) EM RATOS WISTAR DIABÉTICOS	38
	ANEXO A- FORMULÁRIO DE APROVAÇÃO DA COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA) DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE LAVRAS	67

PRIMEIRA PARTE

1 INTRODUÇÃO

Considera-se o Diabetes *Mellitus* (DM) um dos principais problemas de saúde pública no mundo e estima-se que 415 milhões de adultos no mundo são portadores da doença (IDF, 2017a). Indivíduos diabéticos apresentam diversas anormalidades no metabolismo de macronutrientes (carboidratos, lipídeos e proteínas), resultando em hiperglicemia e predisposição ao desenvolvimento de diversas comorbidades (STEHOUWER, 2018). Ademais, os diabéticos apresentam um estado de inflamação de baixo grau (metainflamação), associada a modificações da microbiota intestinal, predisposição a doenças infecciosas bem como alterações imunológicas (TILG; MOSCHEN, 2014), influenciando negativamente a homeostase metabólica (HUANG et al., 2018).

O DM apresenta dois subtipos mais comuns, sendo o tipo 1 em que ocorre redução da capacidade pancreática em secretar insulina e o tipo 2 associado a obesidade e resistência insulínica. Devido a sua etiologia, o portador do DM tipo 1 frequentemente necessita de reposição com insulina exógena ao longo de sua vida. Porém, mesmo com a insulino terapia, o controle glicêmico é difícil e nem sempre alcançado. Além da insulino terapia (QUIRÓS et al., 2019), mudanças no estilo de vida, incluindo melhora da alimentação e atividade física são de suma importância (MOSEER et al., 2016; RAVEENDRAN; CHACKO; PAPPACHAN, 2018).

Logo estudos com nutracêuticos e alimentos funcionais tornam-se relevantes na terapia do DM1. Os β -glucanos (BGs) tem sido sugeridos como potenciais agentes coadjuvantes do controle glicêmico (ANDRADE et al., 2014; LOBATO et al., 2015; SILVA et al., 2017), com atividade imunomodulatória (SILVA et al., 2017), antitumoral (MASUDA et al., 2015) e hipocolesterolêmica (ARAÚJO et al., 2017).

A comparação dos efeitos dos BGs com outras terapias complementares no controle do DM são importantes, de forma a promover maior efetividade do tratamento com menor custo, evitando a utilização de vários suplementos nutricionais. Até o momento, desconhece-se a dose ótima de BG capaz de promover o melhor custo-benefício na terapia antidiabética. Assim, o objetivo do presente estudo foi a investigação dos efeitos metabólicos e imunológicos de diferentes doses de BG em ratos induzidos ao modelo de diabetes experimental através da injeção de estreptozotocina, bem como comparar esses efeitos à terapia com produto comercial rico em ω -3 (controle) e estimar a dose ótima de BG.

2 REFERENCIAL TEORICO

2.1 Epidemiologia do Diabetes *Mellitus*

Dados recentes da Federação Internacional de Diabetes (IDF, 2017a), estimou que aproximadamente 415 milhões de adultos no mundo são acometidos pela doença e que este número alcançará cerca de 642 milhões até 2040. Ademais, cerca de 80% desses indivíduos encontra-se em países em desenvolvimento. Nesse cenário, considera-se o Diabetes *Mellitus* (DM) um dos principais problemas de saúde pública mundial, relacionado especialmente ao envelhecimento populacional, hábitos alimentares inadequados, bem como sedentarismo e obesidade. Estima-se que 49,7% dos portadores do DM não foram diagnosticados e que aproximadamente 5 milhões de pessoas morreram em consequência do DM com idade entre 20 e 99 anos (IDF, 2017a).

No Brasil, aproximadamente 14,3 milhões de pessoas são portadores do DM, com projeção estatística de 23,3 milhões de pessoas em 2040, além disso, encontra-se entre os quatro países com maior prevalência e incidência do DM (IDF, 2017a). A incidência do Diabetes *Mellitus* tipo 1 (DM1) apresenta acentuada variabilidade entre os países e ocorre com maior frequência entre crianças menores de cinco anos com aumento de 3% anualmente nesse grupo. O Brasil encontra-se na terceira posição entre os países com a maior incidência de crianças portadoras do DM1 (IDF, 2017a). E também existe uma prevalência considerável do DM entre índios residentes no estado do Mato Grosso (~28,2%), tornando-se evidente um maior risco do DM entre os nativos, principalmente entre mulheres (DAL FABRO et al., 2014).

O DM tem gerado um gasto estimado em US \$ 850 bilhões no mundo em 2017 (IDF, 2017b) tornando-se uma doença de grande demanda financeira para os sistemas de saúde a nível global (CHO et al., 2018). Os efeitos dessa demanda de custos demonstram eventos de uma rede complexa que submerge todas as limitações que envolvem complicações crônicas do DM que irá repercutir por toda vida do indivíduo refletindo no seu bem-estar físico e emocional. Diversos estudos afirmam que as complicações associadas, reduzem autoestima aumentando o risco de desenvolvimento de depressão (LLOYD et al., 2015; MC SHARRY et al., 2015; SEMENKOVICH et al., 2015), entre outras complicações fisiopatológicas como, por exemplo, risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares (FERRANTI et al., 2014; TRUONG; MAAHS; DANIELS, 2012), conseqüentemente, maiores custos indiretos do DM (MALTA et al., 2015). Os custos não perceptíveis tais como, qualidade do sono, dor,

ansiedade e perda da qualidade de vida são medidas difíceis de serem quantificadas, bem como seu impacto na vida do indivíduo (LOU et al., 2015; SUNDBERG; SAND; FORSANDER, 2015; VANSTONE et al., 2015).

O controle da hiperglicemia reduz o risco de complicações, conseqüentemente os custos ao sistema de saúde (FERREIRA et al., 2011). Relata-se que o aumento da glicose sanguínea está em terceiro lugar como causa de mortalidade no mundo. Além disso, existe uma carência de conscientização da população e dos profissionais de saúde sobre a relevância do diagnóstico do DM (WHO, 2016). Alguns estudos verificaram a noção do conhecimento sobre o DM e suas complicações crônicas e foi observado um baixo conhecimento sobre o tema tanto em portadores quanto de seus familiares (OLIVEIRA; ZANETTI; SANTOS et al., 2011).

É importante ressaltar a grande relevância de se realizar estudos epidemiológicos para auxiliar na atenção clínica, física, psicológica e tratamento farmacológico (TAO; SHI; ZHAO, 2015). Portanto, torna-se relevante adotar estratégias de prevenção e/ou auxílio para serem utilizadas como requisito da atenção básica para maior alcance populacional. Entre essas estratégias, destacam-se estímulo à atividade física e modificações dos hábitos alimentares (SALCI et al., 2017).

2.2 Classificação, etiologia e patofisiologia do Diabetes Mellitus

O DM consiste em uma série de alterações metabólicas caracterizadas pelo aumento da glicose sanguínea, resultante da falha na secreção e/ou ação da insulina (SOUSA et al., 2014). É relatado que os sinais e sintomas principais são: polidipsia, poliúria, glicosúria, polifagia, alterações visuais, lesões de pele, distúrbios renais e cardíacos (SEINO et al., 2010). Por se tratar de uma doença crônica, a mesma predispõe os pacientes a complicações que irão repercutir em longo prazo, tais como: macro e microangiopatias associadas ao sistema circulatório, bem como retinopatias, neuropatias e nefropatias principalmente (MALANDRINO et al., 2012).

Os principais tipos do DM são: tipo 1 (DM1) e tipo 2 (DM2). O DM1 é caracterizado pela deficiência de insulina em larga escala, ocasionada geralmente por processo autoimune. Este processo é provocado após complexas interações entre vários fatores ambientais e genéticos que resultam em destruição das células β pancreáticas, com terapia baseada principalmente na reposição de insulina (ADA, 2017). A doença é caracterizada pela infiltração de macrófagos e células T CD4⁺ e CD8⁺, sendo que através dessa infiltração pode ocorrer a

insulinite e consequente falha na secreção de insulina (BENDING; ZACCONE; COOKE, 2012).

A suscetibilidade ao DM1 também está relacionada à herança genética e acredita-se que fatores ambientais também possuem alguma contribuição. Essa suscetibilidade é determinada por genes relacionados ao sistema do antígeno leucocitário humano (HLA) de classe II, isso ocorre principalmente pela combinação de alelos HLA-DQ e HLA-DR. O alelo HLA-DQB1*0302 tem sido relatado como principal marcador de risco para DM1 (SESTERHEIM; SAITOVITCH; STAUB, 2007). Os alelos polimórficos do complexo HLA são responsáveis por 40-50% do risco genético do desenvolvimento do DM1 (PASCHOU et al., 2018).

Diversas infecções virais estão envolvidas no desenvolvimento do DM1. As infecções pelo vírus *Coxsackie* em humanos são diversas, estudos relatam uma variedade no vírus *Coxsackie* B1, B3, B4, A4, A5 e A6, cujo mesmo está relacionado com o desenvolvimento do DM1 (IMAGAWA et al., 2012). Foi relatado que a infecção pelo vírus pode desempenhar um papel fundamental na patogênese do DM1 através da rápida e quase completa destruição de células β pancreáticas (OHARA et al., 2016).

Em 2013 foi descrito na literatura o caso de um japonês de 65 anos com sintomas clínicos de sede e poliúria, fadiga e febre, posteriormente o paciente foi avaliado através de testes laboratoriais e revelaram hiperglicemia grave, níveis indetectáveis de peptídeo C e cetoacidose diabética, além disso, o teste sérico de anticorpos confirmou a infecção pelo vírus *Coxsackie* A2 (OHARA et al., 2016), a infecção foi considerada envolvida no desenvolvimento do DM1.

Em relação ao DM tipo 2, predomina resistência a ação da insulina. Neste caso, ocorrem interações entre fatores ambientais (principalmente obesidade) e genéticos, com herança poligênica não totalmente definida. Sendo assim, agentes hipoglicemiantes orais e em alguns casos até mesmo o uso de insulina tornam-se indicados (MALANDRINO; SMITH, 2011).

Outro tipo da doença inclui o DM gestacional afetando entre 2-5% das gestantes. Esta condição é considerada quando ocorre aumento da glicemia durante o período da gestação, isso resulta em aumento dos riscos de complicações principalmente para o feto, como por exemplo, crescimento e ganho de peso excessivo (ASHWAL; HOD, 2015).

É elucidado na literatura a relação do DM com as mutações monogênicas, mais conhecida como diabetes juvenil de início na maturidade (MODY). Está relacionada com genes que codificam o fator nuclear dos hepatócitos (HNF) 1 α e 4 α , e tem sido associada ao

comprometimento da secreção de insulina tanto para o DM1 e DM2 sugerindo seu envolvimento na patogênese de ambas as doenças (YAMAGATA, 2014). São descritos na literatura mutações MODY que ocorreram em seis genes pancreáticos (glicoquinase, ou outros 5 fatores de transcrição diferentes), que são eles: MODY1 gene HNF4A (FUJIWARA et al., 2013), MODY2 gene GCK (PULST et al., 2012), MODY3 gene HNF1A (STANESCU et al., 2012), MODY 4 gene IPF1 (GRAGNOLI et al., 2005), MODY5 gene HNF1B (KATO et al., 2018) e MODY6 gene NEUROD1(SAGEN et al., 2005).

Outros tipos específicos do DM são relatados, sendo eles: defeitos genéticos de células β pancreáticas (FIRDOUS et al., 2018; LU; LI, 2018), utilização iatrogênica de fármacos (FATHALLAH et al., 2015), defeitos genéticos na ação da insulina (HAGHVIRDIZADEH et al., 2015), doenças do pâncreas exócrino (BENJAMIN; LAPPIN, 2018; LOMBARDO et al., 2018), infecções virais (ALLEN et al., 2018), entre outras. Estudos também têm demonstrado a influência da mudança na microbiota intestinal e sua relação com o surgimento do DM (PARK; ZHAO, 2018).

Em relação à patofisiologia clínica, o DM trata-se de uma doença crônica caracterizada pela deficiência total ou parcial da produção de insulina e/ou por resistência a ação da mesma. Indivíduos diabéticos apresentam diversas anormalidades no metabolismo de macronutrientes (carboidratos, lipídeos e proteínas), resultando em hiperglicemia e predisposição ao desenvolvimento de diversas comorbidades, tais como: aterosclerose, hipertensão arterial, dislipidemias, insuficiência renal, entre outras (ALVES et al., 2007). Os principais sinais e sintomas relatados no DM são: polidipsia, poliúria, glicosúria, polifagia, alterações visuais, lesões de pele, distúrbios renais e cardíacos (SEINO et al., 2010).

O glucagon foi reconhecido como um dos principais fatores relacionados à fisiopatologia do DM1, pois o portador do diabetes apresenta um aumento de hormônios contra regulatórios (LI et al., 2018), logo sintomas clínicos como fraqueza e o emagrecimento serão observados, que pode concomitantemente levar a cetoacidose metabólica, conseqüentemente ao coma e morte (WOJCIK et al., 2015).

Atualmente, os parâmetros metabólicos mais comuns para o diagnóstico do DM são: glicemia de jejum acima de 126 mg/dL, nível de glicemia aleatória acima de 200 mg/dL, nível de glicemia após o teste oral de tolerância a glicose (TTOG) acima de 200 mg/dL e hemoglobina glicada superior a 6,5% (IDF, 2017b). Em relação às complicações renais ocasionadas pelo DM, estima-se que 10-20% dos portadores serão acometidos pela nefropatia diabética (FORSBLOM; HARJUTSALO; GROOP, 2014; LIM, 2014). Logo a avaliação da microalbuminúria é considerada relevante para acompanhamento da função renal e como

marcador da nefropatia (LAMPROPOULOU et al., 2014). Também tem sido associada ao risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares nos portadores do DM (ONO et al., 2014).

2.3 Diabetes *Mellitus* e complicações associadas

A relação entre o DM e alterações vasculares está bem elucidada na literatura, principalmente em relação à formação de placas de ateroma, rigidez arterial, oxidação e geração de radicais livres e produtos de aglicação avançados (AGEs). Mediante o risco aumentado de complicações cardiovasculares no DM, alguns fatores modificáveis devem ser considerados sendo eles: controle da glicemia (CASANOVA et al., 2017), diminuição da pressão arterial (SCHEEN; PHILIPS; KRZESINSKI, 2012) e controle das dislipidemias (HALCOX; MISRA, 2015). Esses fatores modificáveis quando controlados contribuem expressivamente para a diminuição das complicações incluindo doença renal, cegueira, neuropatia e doença cardiovascular (FLEISCHER et al., 2014; MOTATAIANU et al., 2013).

A dislipidemia caracterizada por anormalidades cinéticas e qualitativas das lipoproteínas plasmáticas comumente acometida em portadores do DM tipo 1 e 2 contribuem para o aumento do risco de doenças cardiovasculares (ATHYROS et al., 2018). Acredita-se que o risco de doença cardiovascular no diabetes seja aumentado em 2 a 10 vezes quando comparado à população geral (HARTZ; DE FERRANTI; GIDDING, 2018). Grande parte desse aumento de risco está relacionada ao desenvolvimento de um perfil lipídico aterogênico, no qual a hipertrigliceridemia é um componente essencial (HARTZ; DE FERRANTI; GIDDING, 2018), logo se recomenda que a lipoproteína de baixa densidade (LDLc) esteja dentro de parâmetros bioquímicos da normalidade, minimizando o risco de aterogênese (PURI et al., 2016).

Em relação às variações glicêmicas ocorridas no início do diabetes estão sendo estudadas para melhor compreensão das alterações microvasculares na cegueira precoce do DM (YIP et al., 2016) e risco elevado de mortalidade por doenças cardiovasculares (OLAMOYEGUN et al., 2016; STRAIN; PALDÁNIUS, 2018). A hiperglicemia e outros fatores ambientais podem contribuir para o aparecimento das doenças cardiovasculares (TSCHIEDEL, 2014).

A glicose sanguínea aumentada tem sido associada como um determinante da rigidez e espessura das artérias, e quando essa alteração se torna crônica está associada ao acúmulo de produtos finais de glicação avançada (AGEs) que predispõem a arteriosclerose (RUBIN et al.,

2012). Além disso, tem sido sugerido que o dano macrovascular em pacientes diabéticos está relacionado ao estresse oxidativo, onde espécies reativas de oxigênio (ROS) podem ativar a formação não enzimática de AGEs contribuindo para o dano na parede endotelial (STIRBAN; GAWLOWSKI; RODEN, 2014). Encontra-se elucidado na literatura a contribuição dos AGEs nas complicações do diabetes. Os principais danos estão relacionados com a capacidade de alteração química molecular de várias estruturas ocasionado pelo aumento do estresse oxidativo, conseqüentemente geração de radicais livres. Também relata-se diversas interações com diferentes receptores celulares e/ou ligações cruzadas com proteínas, concomitante ao aumento de mediadores inflamatórios (VLASSARA; URIBARRI, 2014; ZINMAN et al., 2017).

Sabe-se que o risco de ulceração e amputação entre pacientes diabéticos aumenta de duas a quatro vezes com a progressão da idade e duração do diabetes, independentemente do tipo de diabetes (BOULTON et al., 2005). A presença de neuropatia periférica é considerada o fator de risco mais significativo para todos os tipos de complicações do pé diabético (AL-RUBEAN et al., 2015). Em estudos recentes, foi relatado que a troca fenotípica de macrófagos durante a cicatrização de feridas cutâneas foi associada ao receptor ativado por proliferadores de peroxissoma (PPAR γ) e concluíram que sua atividade foi prejudicada devido ao aumento de interleucina 1 β (IL-1 β) em feridas de ratos e humanos portadores do DM, prolongando a inflamação e retardo da cicatrização (BONIAKOWSKI et al., 2017; MIRZA et al., 2015).

O papel da inflamação na patogênese do DM é crucial e não deve ser negligenciado (AKASH; REHMAN; CHEN, 2013a). O estado inflamatório crônico tem evidenciado vários marcadores pró-inflamatórios, tais como IL-1 β , interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral (TNF- α), proteína C reativa (PCR) que estão ligados indiretamente ou diretamente ao DM2 através da resistência insulínica (AKASH; REHMAN; CHEN, 2013b). A exposição crônica de mediadores pró-inflamatórios estimula a ativação de proteínas sinalizadoras de citocinas que, contribuem para o bloqueio na ativação de receptores de sinalização de insulina em células β de ilhotas pancreáticas (FÈVE; BASTARD, 2009). Níveis aumentados de glicose no sangue estimula a liberação de IL-1 β através da ativação do fator nuclear kappa-B (NF-kB), uma vez ativada estimula a produção de várias quimiocinas e macrófagos que induz a fibrose e apoptose de células β pancreáticas, prejudicando a secreção de insulina (DONATH et al., 2009).

Em um estudo realizado por Akbari e colaboradores (2018) recentemente, relatou-se a relação patogênica dos distúrbios auto imunes das células T CD4 + denominadas células T

helper (Th22) no DM1 e concluíram que nível sérico de TNF- α encontra-se elevado e interleucina-10 (IL-10) e fator de crescimento transformante- β (TGF- β) encontram-se reduzidos. Estes fatores demonstraram uma correlação significativa na contribuição de complicações diabéticas vasculares, incluindo risco aumentado de desenvolvimento de aterosclerose e nefropatia (AKBARI et al., 2018). Além disso, um estudo feito na população chinesa associou que o polimorfismo do gene da IL-10 aumentou o risco de desenvolvimento do DM (BAI et al., 2014), sendo assim, o papel anti-inflamatório da IL-10 no DM é de grande relevância. Alguns estudos sugerem que a IL-10 atua como um biomarcador de distúrbios metabólicos (ACUNER-OZBABACAN et al., 2014; KULSHRESTHA et al., 2018).

2.4 Fibras solúveis com ênfase nos β -glucanos e efeitos promissores

De acordo com a Comissão *Codex Alimentarius* (2010) as fibras são polímeros de carboidratos não digeríveis pelas enzimas presente no intestino delgado e que podem pertencer a três categorias distintas. São amplamente relatados na literatura dois tipos principais de fibras que possuem efeitos funcionais: solúveis e insolúveis.

Os principais efeitos atribuídos na saúde humana e animal das fibras insolúveis são: aumento da peristalse intestinal (SACRANIE et al., 2012), aumento do volume fecal (ANDERSON et al., 2009) e diminuição do risco de câncer do reto (NAVARRO et al., 2016; SONG et al., 2015) e inflamações intestinais (ALDOORI et al., 1998). Alguns exemplos da mesma incluem celulose, hemicelulose e lignina que são amplamente estudadas (CARRIER et al., 2017; JIN et al., 2017; MOHTAR et al., 2017).

Em relação às fibras solúveis, inúmeros os benefícios são relatados, entre eles: formação de camada gelatinosa (SILVA et al., 2017; SILVA et al., 2015), atraso na absorção de nutrientes (ANDRADE et al., 2016), favorável índice glicêmico (ABUTAIR; NASER; HAMED, 2016), aumento da frequência de defecação (FATHALLAH; BOUCHARD; DE PARADES, 2017), estrutura química passível de fermentabilidade pelos microrganismos presentes na microbiota (COSTABILE et al., 2016, 2017; SANDERS et al., 2014). Alguns exemplos das mesmas incluem pectina, inulina, frutooligosacarídeos, amido resistente, β -glucano entre outros (KORCZAK et al., 2017).

Entre as fibras solúveis, destacam-se os BGs com efeitos promissores no DM. O BG é considerado um polissacarídeo com ligações do tipo β -1,3 / β -1,4, podendo ser encontrado em plantas cujo tipo de ligação molecular reflete em sua capacidade de adsorção de água (MIRA; GRAF; CÂNDIDO, 2009). As ligações do tipo β -1,3 / β -1,6 são encontradas em fungos,

possuindo maior efeito imunomodulador, antitumoral e antimicrobiana (CAMILLI; TABOURET; QUINTIN, 2018; TALBOTT et al., 2013; VETVICKA, 2011).

Silva et al. (2017) realizaram uma revisão e concluíram através de seu estudo, que BG de levedura está associado a resposta imune, já os BGs encontrados em estruturas de plantas e bactérias concedem melhor potencial metabólico. Porém, por se tratar de polímero caracterizado como fibra, os BGs de leveduras também apresentam efeitos favoráveis sobre o controle glicêmico (ANDRADE et al., 2014; LOBATO et al., 2015; SILVA et al., 2017; TESSARI; LANTE, 2017), bem como na diminuição da resistência à insulina (TOSH, 2013).

Em estudo realizado por Andrade e colaboradores (2014) foram encontradas evidências que a associação do BG de levedura e exercício físico reduziu a predisposição à aterosclerose, além de melhorar os níveis de lipoproteínas circulantes (redução de colesterol total e LDL-c e aumento de HDL-c) através da diminuição da absorção de lipídeos no intestino. Assim como outros polissacarídeos e fibras alimentares, o BG tem a capacidade de melhorar a viscosidade intestinal pela formação de um gel e reduzir a absorção de nutrientes, podendo ser potencial fonte de fermentação pelos microrganismos presentes na microbiota intestinal (DHINGRA et al., 2012). Essa fermentação se dá pela fonte única de carbono, característica das ligações beta-glicosídicas de compostos de monômero D-glicose presentes em cadeias lineares estimulando diferentes tipos de bactérias capazes de modular a microbiota intestinal (CARLSON et al., 2017).

Sendo os BG classificados como agentes prebióticos, seu mecanismo de ação provavelmente é mediado por produtos de fermentação de bactérias do intestino produzindo ácidos graxos de cadeia curta que exercem efeitos benéficos na redução do pH intestinal (REBELLO et al., 2015). Posteriormente são absorvidos através dos colonócitos entrando na corrente sanguínea para auxiliar na diminuição da síntese de colesterol, sendo que esse mecanismo ainda não foi bem elucidado (ZHAO et al., 2017).

É sabido que os BGs auxiliam nos mecanismos de defesa do organismo (KIM et al., 2006). Tais prebióticos como o BG podem auxiliar na redução da produção de IL-1 β , IL-12, TNF- α , e TGF- β 1, e elevar a IL-10 (ASARAT et al., 2015; COLLINS; REID, 2016). Os mecanismos da resposta imunológica relacionado aos BGs inclui ativação de macrófagos e neutrófilos (LEE et al., 2001), bem como de células *natural killers* (NK) (XIAO; TRINCADO; MURTAUGH, 2004). A ação imunomodulatória dos BGs ainda não foi totalmente elucidada, mas o tipo de ligação intermolecular, peso molecular e solubilidade em água podem estar relacionados a resposta imune (FREIMUND et al., 2003), sendo utilizados inclusive como adjuvantes em vacinas (CORDEIRO; ALONSO; DE LA FUENTE, 2015).

Evidências científicas consolidam que a ingestão de fibras solúveis diminui o índice glicêmico, retardando a absorção de glicose e esvaziamento gástrico (RENDELL, 2000). Sendo assim, pode ser usado no paciente diabético para auxiliar no índice glicêmico. O β -glucano, aumenta a viscosidade do bolo alimentar, conseqüentemente diminui fisicamente a interação de enzimas digestivas com seu substrato retardando a absorção dos nutrientes limitando o aumento da glicemia pós-prandial (BJORCK; ELMSTAHL, 2003; CASIRAGHI et al., 2006; POPPITT et al., 2007).

Fibras dietéticas, como BG, são eficientes no controle metabólico e imunológico. Tais efeitos são provenientes de sua atuação sobre a mucosa intestinal, melhorando a integridade da camada epitelial, reduzindo a absorção de carboidratos e lipídeos e aumentando a absorção de minerais, bem como diminuindo a colonização por microrganismos patogênicos (VERSPREET et al., 2016). E como a barreira intestinal funciona como um dos principais mecanismos de defesa do corpo e também é responsável pela produção de sinais imunorregulatórios, logo a ingestão regular de fibras, como BG, pode gerar inúmeros benefícios para a saúde (SHAN et al., 2013; VERSPREET et al., 2016).

Em estudo prévio realizado por nosso grupo, observou-se que a altura de vilosidade e a relação vilosidade:cripta avaliadas na mucosa intestinal de ratos foi aumentada em animais diabéticos quando comparados aos não diabéticos (SILVA et al., 2017). Essa relação indica a capacidade da mucosa intestinal de absorver nutrientes, e assim quanto maior a relação vilosidade:cripta, maior será a absorção de nutrientes (ADIBMORADI et al., 2006; YANG et al., 2009). Em indivíduos diabéticos, o uso de glicose é reduzido pelos tecidos devido à resistência ou deficiência de insulina e o intestino tende a aumentar a absorção de nutrientes piorando consideravelmente o quadro hiperglicêmico (DOMÈNECH et al., 2011; SUKHOTNIK et al., 2011).

Embora os BGs não exerçam ação direta sobre a morfologia intestinal, eles podem causar modificações benéficas na microbiota. As fibras solúveis favorecem especialmente as colônias de bactérias benéficas. Através da fermentação por microrganismos intestinais, essas fibras produzem ácidos graxos de cadeia curta (AGCCs). Os AGCCs produzem imunoglobulina A e citocinas imunossupressoras que atuam sistemicamente, desempenhando um papel anti-inflamatório (TAN et al., 2014; VERSPREET et al., 2016).

O desequilíbrio na microbiota causado pela ingestão deficiente de fibras pode aumentar a incidência de doenças inflamatórias, inclusive o DM. Nesse contexto, estudos mostram que pacientes com DM apresentam um menor número de bactérias envolvidas na produção de AGCCs (AW; FUKUDA, 2018). Esses AGCCs estão associados a uma redução

na produção de peptídeo semelhante a glucagon 1 (GLP-1), que, por sua vez, diminui a secreção de glucagon e melhora a sensibilidade à insulina (AW; FUKUDA, 2018; MIKKELSEN et al., 2015), no entanto, estudos com possíveis efeitos benéficos no DM1 ainda são escassos.

2.5 Ômega - 3

Os ácidos graxos ômega são divididos em: ω -6 (α -linoléico), ω -9 (ácido oléico) e ω -3 (ácido α -linolênico), sendo que o ômega 3 apresenta maior cadeia carbônica (RATNAYAKE; GALLI, 2009). Caracterizado como ácido graxo essencial, ou seja, que não pode ser sintetizado de forma endógena pelo organismo de mamíferos, este precisa ser adquirido pela dieta (MARTINS et al., 2018). O ω -3 é encontrado em óleos vegetais como o ácido α -linolênico (ALA) ou no óleo de peixe como o ácido eicosapentanoico (EPA) e ácido docosahexaenoico (DHA) (TURCHINI; TORSTENSEN; NG, 2009).

Estudos realizados em humanos e animais demonstraram ainda que o ω -3 possui ação hipolipidêmica, além de auxiliar na modulação da resistência insulínica (LONDERO et al., 2013). A suplementação na dieta com o ômega 3 reduziu os níveis de triacilgliceróis (WEITZ et al., 2010), e ácidos graxos livres no plasma (DE ASSIS et al., 2012). Os benefícios do ω -3 estão relacionados à redução dos fatores de risco para doenças cardiovasculares devido seu efeito lipolítico, além de modular o processo inflamatório através da redução do risco de aterosclerose (BRIGGS; PETERSEN; KRIS-ETHERTON, 2017). A suplementação de ω -3 aumentou também os níveis de adiponectina (BAHREINI et al., 2018) e reduziu o fator de necrose tumoral α (TNF- α) (BECIC; STUDENIK, 2018) em indivíduos com DM.

O consumo de ω -3 auxilia na fluidez de membrana através do aumento de ácido araquidônico (AA) nos fosfolipídios de membrana, conseqüentemente aumenta a produção de prostaglandina E2 (PGE2) e leucotrieno através das vias da ciclooxigenase (COX) e lipoxigenase (LOX) (GARÓFOLO; PETRILLI, 2006). A formação de mediadores inflamatórios a partir de LOX e COX é reduzida em quantidades significativa de EPA, favorecendo a síntese de prostanoídes e leucotrienos, que possuem menor efeito inflamatório (REDDY et al., 2015). A PGE2 possui potencial efeito pró-inflamatório, porém em um perfil anti-inflamatório a PGE2 auxilia na inibição do fator de necrose tumoral (TNF- α) e interleucina-1 (IL-1) (PILKINGTON et al., 2014). O EPA e DHA têm sido correlacionados à diminuição da produção de eicosanoides sintetizados pelo AA (MATTOS; ANDRADE,

2006), e existem relatos na literatura sobre a modulação na expressão de genes anti-inflamatório (VORS et al., 2017).

EPA e DHA também são precursores de outros inibidores da COX-2, as resolvinas E e D, respectivamente, e o DHA origina maresinas e protectinas. Esses mediadores atenuam a resposta inflamatória e induzem um retorno à homeostase (SERHAN; PETASIS, 2011; WEYLANDT et al., 2012). Portanto, considerando que a inflamação subclínica está na base de muitas doenças crônicas, incluindo o DM, a suplementação com ômega 3 pode representar uma alternativa a fim de auxiliar na modulação dos distúrbios metabólicos e inflamatórios.

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O diabetes apresenta alta prevalência e medidas terapêuticas complementares para prevenção e/ou tratamento são de interesse da saúde pública. A utilização de alimentos funcionais capazes de modularem a resposta imune e ainda promoverem efeitos positivos sobre o metabolismo mostrou-se promissora pela análise da literatura especialmente devido ao seu baixo custo, baixa toxicidade e facilidade de utilização.

REFERÊNCIAS

- ABREU, P. et al. Satellite cell activation induced by aerobic muscle adaptation in response to endurance exercise in humans and rodents. **Life Sciences**, v. 170, p. 33–40, fev. 2017.
- ABUTAIR, A. S.; NASER, I. A.; HAMED, A. T. Soluble fibers from psyllium improve glycemic response and body weight among diabetes type 2 patients (randomized control trial). **Nutrition Journal**, v. 15, n. 1, p. 86, 12 dez. 2016.
- ACUNER-OZBABACAN, E. et al. The structural network of Interleukin-10 and its implications in inflammation and cancer. **BMC Genomics**, v. 15, n. Suppl 4, p. S2, 2014.
- ADIBMORADI, M. et al. Effect of Dietary Garlic Meal on Histological Structure of Small Intestine in Broiler Chickens. **The Journal of Poultry Science**, v. 43, n. 4, p. 378–383, 2006.
- AKASH, M. S. H.; REHMAN, K.; CHEN, S. An overview of valuable scientific models for diabetes mellitus. **Current Diabetes Reviews**, v. 9, n. 4, p. 286–93, jul. 2013a.
- AKASH, M. S. H.; REHMAN, K.; CHEN, S. Role of inflammatory mechanisms in pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. **Journal of Cellular Biochemistry**, v. 114, n. 3, p. 525–531, mar. 2013b.
- AKBARI, H. et al. T Helper 22 Pathway Evaluation in Type 1 Diabetes and Its Complications. **Iranian Journal of Allergy, Asthma, and Immunology**, v. 17, n. 3, p. 258–264, jun. 2018.
- ALDOORI, W. H. et al. A Prospective Study of Dietary Fiber Types and Symptomatic Diverticular Disease in Men. **The Journal of Nutrition**, v. 128, n. 4, p. 714–719, 1 out. 1998.
- ALEMO MUNTERS, L. et al. New insights into the benefits of exercise for muscle health in patients with idiopathic inflammatory myositis. **Current Rheumatology Reports**, v. 16, n. 7, p. 429, jul. 2014.
- ALLEN, D. W. et al. Maternal virus infections in pregnancy and type 1 diabetes in their offspring: Systematic review and meta-analysis of observational studies. **Reviews in Medical Virology**, v. 28, n. 3, p. e1974, maio 2018.
- AL-RUBEAN, K. et al. Diabetic foot complications and their risk factors from a large retrospective cohort study. **Plos One**, v. 10, n. 5, p. e0124446, 2015.
- ALVES, C. et al. Mecanismos patogênicos da doença periodontal associada ao diabetes melito. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 51, n. 7, p. 1050–1057, 2007.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. **Diabetes Care**, v. 37, n. Supplement_1, p. S81–S90, 1 jan. 2017.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. *Medical Management of Type 1 Diabetes*. 7th ed. Wang CC, Shah AC, Eds. Alexandria, VA, **American Diabetes Association**, 2017.

ANDERSON, J. W. et al. Health benefits of dietary fiber. **Nutrition Reviews**, v. 67, n. 4, p. 188–205, abr. 2009.

ANDRADE, E. et al. Effect of beta-glucans in the control of blood glucose levels of diabetic patients: a systematic review. **Nutricion Hospitalaria**, v. 31, n. 1, p. 170–7, 1 jan. 2014.

ARAÚJO, T. V. et al. Effects of beta-glucans ingestion (*Saccharomyces cerevisiae*) on metabolism of rats receiving high-fat diet. **Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition**, v. 101, n. 2, p. 349–358, 1 abr. 2017.

ASARAT, M. et al. Short-chain fatty acids produced by synbiotic mixtures in skim milk differentially regulate proliferation and cytokine production in peripheral blood mononuclear cells. **International Journal of Food Sciences and Nutrition**, v. 66, n. 7, p. 755–765, 3 out. 2015.

ASHWAL, E.; HOD, M. Gestational diabetes mellitus: Where are we now? **Clinica Chimica Acta**, v. 451, n. Pt A, p. 14–20, 7 dez. 2015.

ASSOCIAÇÃO AMERICANA DE QUÍMICOS DE CEREAIS. A definição de fibradietética: relatório do Comitê de Definição de Fibras Alimentares para o Conselho de Diretores da Associação Americana de Químicos de Cereais. **Cereal Foods World**. 2001;46:112-126.

ATHYROS, V. G. et al. Diabetes and lipid metabolism. **Hormones**, v. 17, n. 1, p. 61–67, 16 mar. 2018.

AW, W.; FUKUDA, S. Understanding the role of the gut ecosystem in diabetes mellitus. **Journal of Diabetes Investigation**, v. 9, n. 1, p. 5–12, jan. 2018.

BAHREINI, M. et al. The Effect of Omega-3 on Circulating Adiponectin in Adults with Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. **Canadian Journal of Diabetes**, 4 jan. 2018.

BAI, H. et al. Association between interleukin 10 gene polymorphisms and risk of type 2 diabetes mellitus in a Chinese population. **Journal of International Medical Research**, v. 42, n. 3, p. 702–710, 23 jun. 2014.

BECIC, T.; STUDENIK, C. Effects of Omega-3 Supplementation on Adipocytokines in Prediabetes and Type 2 Diabetes Mellitus: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. **Diabetes & Metabolism Journal**, v. 42, n. 2, p. 101, abr. 2018.

BECK, S.; WYON, M. A.; REDDING, E. Changes in Energy Demand of Dance Activity and Cardiorespiratory Fitness During One Year of Vocational Contemporary Dance Training. **Journal of Strength and Conditioning Research**, p. 1, nov. 2017.

BENDING, D.; ZACCONE, P.; COOKE, A. Inflammation and type one diabetes. **International Immunology**, v. 24, n. 6, p. 339–346, 1 jun. 2012.

BENJAMIN, O.; LAPPIN, S. L. Pancreatitis, Chronic. **Diabetes Care**, 2017. Disponível em: <http://professional.diabetes.org/> Acesso em 09 de Novembro de 2017.

BONIAKOWSKI, A. E. et al. Macrophage-Mediated Inflammation in Normal and Diabetic Wound Healing. **The Journal of Immunology**, v. 199, n. 1, p. 17–24, 1 jul. 2017.

BORHADE, M. B.; HUGHES, J. **Diabetes Mellitus, Exercise**. [s.l.] StatPearls Publishing, 2018.

BOTEZELLI, J. D. et al. Different exercise protocols improve metabolic syndrome markers, tissue triglycerides content and antioxidant status in rats. **Diabetology & Metabolic Syndrome**, v. 3, p. 35, dez. 2011.

BOULTON, A. J. et al. The global burden of diabetic foot disease. **The Lancet**, v. 366, n. 9498, p. 1719–1724, nov. 2005.

BRAZEAU, A.-S. et al. Barriers to physical activity among patients with type 1 diabetes. **Diabetes Care**, v. 31, n. 11, p. 2108–9, nov. 2008.

BRIGGS, M. A.; PETERSEN, K. S.; KRIS-ETHERTON, P. M. Saturated Fatty Acids and Cardiovascular Disease: Replacements for Saturated Fat to Reduce Cardiovascular Risk. **Healthcare (Basel, Switzerland)**, v. 5, n. 2, 21 jun. 2017.

CAMILI, G.; TABOURET, G.; QUINTIN, J. The Complexity of Fungal β -Glucan in Health and Disease: Effects on the Mononuclear Phagocyte System. **Frontiers in Immunology**, v. 9, p. 673, 16 abr. 2018.

CARRIER, M. et al. Quantitative Insights into the Fast Pyrolysis of Extracted Cellulose, Hemicelluloses, and Lignin. **ChemSusChem**, v. 10, n. 16, p. 3212–3224, 24 ago. 2017.

CASANOVA, F. et al. The impact of cardiovascular co-morbidities and duration of diabetes on the association between microvascular function and glycaemic control. **Cardiovascular Diabetology**, v. 16, n. 1, p. 114, 15 dez. 2017.

CHEN, J.; ZHANG, X. D.; JIANG, Z. The application of fungal β -glucans for the treatment of colon cancer. **Anti-cancer Agents in Medicinal Chemistry**, v. 13, n. 5, p. 725–30, jun. 2013.

CHO, N. H. et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 138, p. 271–281, abr. 2018.

CHIMEN, M. et al. What are the health benefits of physical activity in type 1 diabetes mellitus? A literature review. **Diabetologia**, v. 55, n. 3, p. 542–551, 22 mar. 2012.

CODEX ALIMENTARIUS, 2010. Guidelines on nutrition labelling CAC/ GL 2-1985 as last amended 2010. Joint FAO/WHO Food Standards Programme, Secretariat of the Codex Alimentarius Commission, **FAO**, Rome.

COLLINS, S.; REID, G. Distant Site Effects of Ingested Prebiotics. **Nutrients**, v. 8, n. 9, 26 ago. 2016.

CORDEIRO, A. S.; ALONSO, M. J.; DE LA FUENTE, M. Nanoengineering of vaccines using natural polysaccharides. **Biotechnology Advances**, v. 33, n. 6 Pt 3, p. 1279–93, 1 nov. 2015.

COSTABILE, A. et al. Effects of Soluble Corn Fiber Alone or in Synbiotic Combination with *Lactobacillus rhamnosus* GG and the Pilus-Deficient Derivative GG-PB12 on Fecal Microbiota, Metabolism, and Markers of Immune Function: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study in Healthy Elderly (Saines Study). **Frontiers in Immunology**, v. 8, p. 1443, 12 dez. 2017.

COSTABILE, A. et al. Prebiotic Potential of a Maize-Based Soluble Fibre and Impact of Dose on the Human Gut Microbiota. **Plos One**, v. 11, n. 1, p. e0144457, 5 jan. 2016.

DAL FABRO, A. L. et al. High prevalence of type 2 diabetes mellitus in Xavante Indians from Mato Grosso, Brazil. **Ethnicity & Disease**, v. 24, n. 1, p. 35–40, 2014.

DE ASSIS, A. M. et al. Ω 3-Polyunsaturated fatty acids prevent lipoperoxidation, modulate antioxidant enzymes, and reduce lipid content but do not alter glycogen metabolism in the livers of diabetic rats fed on a high fat thermolyzed diet. **Molecular and Cellular Biochemistry**, v. 361, n. 1–2, p. 151–160, 12 fev. 2012.

DOMÈNECH, A. et al. Morphofunctional changes underlying intestinal dysmotility in diabetic RIP-I/hIFN β transgenic mice. **International Journal of Experimental Pathology**, v. 92, n. 6, p. 400–12, dez. 2011.

DONATH, M. Y. et al. Islet Inflammation Impairs the Pancreatic β -Cell in Type 2 Diabetes. **Physiology**, v. 24, n. 6, p. 325–331, dez. 2009.

FATHALLAH, N. et al. Drug-Induced Hyperglycaemia and Diabetes. **Drug Safety**, v. 38, n. 12, p. 1153–1168, 14 dez. 2015.

FATHALLAH, N.; BOUCHARD, D.; DE PARADES, V. Les règles hygiéno-diététiques dans la constipation chronique de l'adulte : du fantasme à la réalité.... **La Presse Médicale**, v. 46, n. 1, p. 23–30, jan. 2017.

FERRANTI, S. D. et al. Type 1 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease. **Circulation**, v. 130, n. 13, p. 1110–1130, 23 set. 2014.

FERREIRA, L. T. et al. Diabetes melito: hiperglicemia crônica e suas complicações. **Arquivos Brasileiros de Ciências da Saúde**, v. 36, n. 3, 20 dez. 2011.

FÈVE, B.; BASTARD, J.-P. The role of interleukins in insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 5, n. 6, p. 305–311, jun. 2009.

FIRDOUS, P. et al. Genetic Testing of Maturity-Onset Diabetes of the Young Current Status and Future Perspectives. **Frontiers in Endocrinology**, v. 9, p. 253, 17 maio 2018.

FLEISCHER, J. et al. Cardiovascular autonomic neuropathy is associated with macrovascular risk factors in type 2 diabetes: new technology used for routine large-scale screening adds new insight. **Journal of Diabetes Science and Technology**, v. 8, n. 4, p. 874–80, jul. 2014.

FORSBLOM, C.; HARJUTSALO, V.; GROOP, P.-H. [Who will develop diabetic nephropathy?]. **Europe, PMC**, v. 130, n. 12, p. 1253–9, 2014.

FREIMUND, S. et al. A new non-degrading isolation process for 1,3- β -d-glucan of high purity from baker's yeast *Saccharomyces cerevisiae*. **Carbohydrate Polymers**, v. 54, n. 2, p. 159–171, 1 nov. 2003.

FUCHSJÄGER-MAYRL, G. et al. Exercise training improves vascular endothelial function in patients with type 1 diabetes. **Diabetes care**, v. 25, n. 10, p. 1795–801, out. 2002.

FUJIWARA, M. et al. Detection and Characterization of Two Novel Mutations in the *HNF4A* Gene in Maturity-Onset Diabetes of the Young Type 1 in Two Japanese Families. **Hormone Research in Pediatrics**, v. 79, n. 4, p. 220–226, 2013.

GARÓFOLO, A.; PETRILLI, A. S. Balanço entre ácidos graxos ômega-3 e 6 na resposta inflamatória em pacientes com câncer e caquexia. **Revista de Nutrição**, v. 19, n. 5, p. 611–621, out. 2006.

GRAGNOLI, C. et al. IPF-1/MODY4 gene missense mutation in an Italian family with type 2 and gestational diabetes. **Metabolism**, v. 54, n. 8, p. 983–988, ago. 2005.

HAGHVIRDIZADEH, P. et al. KCNJ11: Genetic Polymorphisms and Risk of Diabetes Mellitus. **Journal of Diabetes Research**, v. 2015, p. 1–9, 2015.

HALCOX, J.; MISRA, A. Type 2 Diabetes Mellitus, Metabolic Syndrome, and Mixed Dyslipidemia: How Similar, How Different, and How to Treat? **Metabolic Syndrome and Related Disorders**, v. 13, n. 1, p. 1–21, fev. 2015.

HARTZ, J. C.; DE FERRANTI, S.; GIDDING, S. Hypertriglyceridemia in Diabetes Mellitus: Implications for Pediatric Care. **Journal of the Endocrine Society**, v. 2, n. 6, p. 497–512, 1 jun. 2018.

HENDARTO, H. et al. GLP-1 analog liraglutide protects against oxidative stress and albuminuria in streptozotocin-induced diabetic rats via protein kinase A-mediated inhibition of renal NAD(P)H oxidases. **Metabolism**, v. 61, n. 10, p. 1422–1434, out. 2012.

HUANG, G. et al. Exacerbation of Type 1 Diabetes in Perinatally Genistein Exposed Female Non-Obese Diabetic (Nod) Mouse is Associated with Alterations of Gut Microbiota and Immune Homeostasis. **Toxicological Sciences**, 5 jul. 2018.

IMAGAWA, A. et al. Report of the Committee of the Japan Diabetes Society on the Research of Fulminant and Acute-onset Type 1 Diabetes Mellitus: New diagnostic criteria of fulminant type 1 diabetes mellitus (2012). **Journal of Diabetes Investigation**, v. 3, n. 6, p. 536–539, 20 dez. 2012.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION (IDF). **Diabetes Atlas Eighth edition**. 8th Edition. ISBN: 978-2-930229-87-4 2017a.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION (IDF). Recommendations For Managing Type 2 Diabetes In Primary Care, 2017b. www.idf.org/managing-type2-diabetes.

JEPPESEN, C.; SCHILLER, K.; SCHULZE, M. B. Omega-3 and Omega-6 Fatty Acids and Type 2 Diabetes. **Current Diabetes Reports**, v. 13, n. 2, p. 279–288, 17 abr. 2013.

JIN, X. et al. Determination of hemicellulose, cellulose and lignin content using visible and near infrared spectroscopy in *Miscanthus sinensis*. **Bioresource Technology**, v. 241, p. 603–609, out. 2017.

KATO, T. et al. A Novel p.L145Q Mutation in the HNF1B Gene in a Case of Maturity-onset Diabetes of the Young Type 5 (MODY5). **Internal Medicine**, 28 fev. 2018.

KORCZAK, R. et al. Dietary fiber and digestive health in children. **Nutrition Reviews**, v. 75, n. 4, p. 241–259, 1 abr. 2017.

KUBALA, L. et al. The effect of (1,3)-beta-D-glucans, carboxymethylglucan and schizophyllan on human leukocytes in vitro. **Carbohydrate Research**, v. 338, n. 24, p. 2835–40, 21 nov. 2003.

KULSHRESTHA, H. et al. Interleukin-10 as a novel biomarker of metabolic risk factors. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, 27 mar. 2018.

LAMPROPOULOU, I.-T. et al. TNF- α and Microalbuminuria in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. **Journal of Diabetes Research**, v. 2014, p. 1–7, 2014.

LEE, J.-N. et al. Purification of Soluble β -Glucan with Immune-enhancing Activity from the Cell Wall of Yeast. **Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry**, v. 65, n. 4, p. 837–841, 22 jan. 2001.

LI, K. et al. Associations of serum glucagon levels with glycemic variability in type 1 diabetes with different disease durations. **Endocrine**, 18 jun. 2018.

LIM, A. K. Diabetic nephropathy - complications and treatment. **International Journal of Nephrology and Renovascular Disease**, v. 7, p. 361–81, 2014.

LLOYD, C. E. et al. The INTERPRET-DD study of diabetes and depression: a protocol. **Diabetic Medicine**, v. 32, n. 7, p. 925–934, jul. 2015.

LOBATO, R. et al. Metabolic Effects of B-Glucans (*Saccharomyces Cerevisiae*) Per Os Administration in Rats With Streptozotocin-Induced Diabetes. **Nutricion Hospitalaria**, v. 32, n. 1, p. 256–64, 2015.

LOMBARDO, D. et al. Pancreatic adenocarcinoma, chronic pancreatitis, and MODY-8 diabetes: is bile salt-dependent lipase (or carboxyl ester lipase) at the crossroads of pancreatic pathologies? **Oncotarget**, v. 9, n. 15, p. 12513–12533, 23 fev. 2018.

- LONDERO, L. G. et al. Dietary n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids modify phosphoenolpyruvate carboxykinase activity and lipid synthesis from glucose in adipose tissue of rats fed a high-sucrose diet. **Cell Biochemistry and Function**. 2013 Dec;31(8):636-42.
- LOU, P. et al. Association of sleep quality and quality of life in type 2 diabetes mellitus: A cross-sectional study in China. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 107, n. 1, p. 69–76, jan. 2015.
- LU, M.; LI, C. Nutrient sensing in pancreatic islets: lessons from congenital hyperinsulinism and monogenic diabetes. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1411, n. 1, p. 65–82, jan. 2018.
- MALANDRINO, N. et al. Association between red blood cell distribution width and macrovascular and microvascular complications in diabetes. **Diabetologia**, v. 55, n. 1, p. 226–235, 15 jan. 2012.
- MALANDRINO, N.; SMITH, R. J. Personalized Medicine in Diabetes. **Clinical Chemistry**, v. 57, n. 2, p. 231–240, 1 fev. 2011.
- MALTA, D. C. et al. Cuidados em saúde entre portadores de diabetes mellitus autorreferido no Brasil, Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 18, n. suppl 2, p. 17–32, dez. 2015.
- MARTINS, A. R. et al. Attenuation of obesity and insulin resistance by fish oil supplementation is associated with improved skeletal muscle mitochondrial function in mice fed a high-fat diet. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 55, p. 76–88, 11 maio 2018.
- MASUDA, Y. et al. Soluble β -glucan from *Grifola frondosa* induces tumor regression in synergy with TLR9 agonist via dendritic cell-mediated immunity. **Journal of Leukocyte Biology**, v. 98, n. 6, p. 1015–1025, dez. 2015.
- MATTOS, P. DE; ANDRADE, M. Ácidos graxos n-3: um link entre eicosanóides, inflamação e imunidade. **Revista Metabólica**. 2006;8(3):135-43.
- MC SHARRY, J. et al. A new measure of multimorbid illness and treatment representations: The example of diabetes and depression. **Journal of Affective Disorders**, v. 174, p. 192–200, 15 mar. 2015.
- MIKKELSEN, K. H. et al. Use of Antibiotics and Risk of Type 2 Diabetes: A Population-Based Case-Control Study. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 100, n. 10, p. 3633–3640, out. 2015.
- MIRA, G. S.; GRAF, H.; CÂNDIDO, L. M. B. Visão retrospectiva em fibras alimentares com ênfase em beta-glucanas no tratamento do diabetes. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 45, n. 1, p. 11–20, 2009.
- MIRZA, R. E. et al. Macrophage PPAR γ and impaired wound healing in type 2 diabetes. **The Journal of Pathology**, v. 236, n. 4, p. 433–444, ago. 2015.

- MOHTAR, S. S. et al. An ionic liquid treatment and fractionation of cellulose, hemicellulose and lignin from oil palm empty fruit bunch. **Carbohydrate Polymers**, v. 166, p. 291–299, 15 jun. 2017.
- MOSER, O. et al. Accuracy of Continuous Glucose Monitoring (CGM) during Continuous and High-Intensity Interval Exercise in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus. **Nutrients**, v. 8, n. 8, 10 ago. 2016.
- MOTATAIANU ANCA et al. Cardiovascular Autonomic Neuropathy in Context of Other Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. **BioMed Research International**, v. 2013, p. 1–8, 2013.
- NAVARRO, S. et al. The Interaction between Dietary Fiber and Fat and Risk of Colorectal Cancer in the Women’s Health Initiative. **Nutrients**, v. 8, n. 12, p. 779, 30 nov. 2016.
- OHARA, N. et al. Fulminant Type 1 Diabetes Mellitus Associated with Coxsackie Virus Type A2 Infection: A Case Report and Literature Review. **Internal Medicine**, v. 55, n. 6, p. 643–646, 2016.
- OLAMOYEGUN, M. et al. Burden and pattern of micro vascular complications in type 2 diabetes in a tertiary health institution in Nigeria. **African Health Sciences**, v. 15, n. 4, p. 1136, 18 jan. 2016.
- OLIVEIRA, K. C. S. DE; ZANETTI, M. L. Conhecimento e atitude de usuários com diabetes mellitus em um serviço de atenção básica à saúde. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 45, n. 4, p. 862–868, ago. 2011.
- ONO, T. et al. Factors associated with remission and/or regression of microalbuminuria in type 2 diabetes mellitus. **Acta Medica Okayama**, v. 68, n. 4, p. 235–41, 2014.
- PAI, L.-W. et al. The effectiveness of physical leisure time activities on glycaemic control in adult patients with diabetes type 2: A Systematic Review. **JBI Database of Systematic Reviews and Implementation Reports**, v. 10, n. Suppl, p. 1–20, 2012.
- PARK, A.; ZHAO, G. Mining the Virome for Insights into Type 1 Diabetes. **DNA and Cell Biology**, v. 37, n. 5, p. 422–425, maio 2018.
- PASCHOU, S. A. et al. On type 1 diabetes mellitus pathogenesis. **Endocrine Connections**, v. 7, n. 1, p. R38–R46, jan. 2018.
- PILKINGTON, S. M. et al. Impact of EPA ingestion on COX- and LOX-mediated eicosanoid synthesis in skin with and without a pro-inflammatory UVR challenge--report of a randomised controlled study in humans. **Molecular Nutrition & Food Research**, v. 58, n. 3, p. 580–90, mar. 2014.
- PULST, K. et al. MODY2 caused by a novel mutation of GCK gene. **Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism**, v. 25, n. 7–8, p. 801–3, 1 jan. 2012.
- PURI, R. et al. Non-HDL Cholesterol and Triglycerides Highlights. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 36, n. 11, p. 2220–2228, nov. 2016.

- QUIRÓS, C. et al. Experiences and real life management of insulin pump therapy in adults with type 1 diabetes. **Endocrinología, Diabetes y Nutrición**, v. 66, n. 2, p. 117–123, fev. 2019.
- RAMALHO, A. C. et al. The effect of resistance versus aerobic training on metabolic control in patients with type-1 diabetes mellitus. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 72, n. 3, p. 271–276, jun. 2006.
- RATNAYAKE, W. M. N.; GALLI, C. Fat and Fatty Acid Terminology, Methods of Analysis and Fat Digestion and Metabolism: A Background Review Paper. **Annals of Nutrition and Metabolism**, v. 55, n. 1–3, p. 8–43, 2009.
- RAVEENDRAN, A. V; CHACKO, E. C.; PAPPACHAN, J. M. Non-Pharmacological Treatment Options in the Management of Diabetes Mellitus. **European Endocrinology**, v. 14, n. 2, p. 31–39, set. 2018.
- REBELLO, C. J. et al. Gastrointestinal microbiome modulator improves glucose tolerance in overweight and obese subjects: A randomized controlled pilot trial. **Journal of Diabetes and its Complications**, v. 29, n. 8, p. 1272–1276, nov. 2015.
- REDDY, K. K. et al. Exploration of binding site pattern in arachidonic acid metabolizing enzymes, Cyclooxygenases and Lipoxygenases. **BMC research notes**, v. 8, p. 152, 16 abr. 2015.
- REYNA, N. Y. et al. Sweeteners and beta-glucans improve metabolic and anthropometrics variables in well controlled type 2 diabetic patients. **American Journal of Therapeutics**, v. 10, n. 6, p. 438–43, 2003.
- RODRIGUES, B. et al. Maximal exercise test is a useful method for physical capacity and oxygen consumption determination in streptozotocin-diabetic rats. **Cardiovascular Diabetology**, v. 6, p. 38, dez. 2007.
- RUBIN, J. et al. Hyperglycemia and arterial stiffness: The Atherosclerosis Risk in the Communities study. **Atherosclerosis**, v. 225, n. 1, p. 246–251, nov. 2012.
- SACRANIE, A. et al. The effect of insoluble fiber and intermittent feeding on gizzard development, gut motility, and performance of broiler chickens. **Poultry Science**, v. 91, n. 3, p. 693–700, 1 mar. 2012.
- SAGEN, J. V. et al. Diagnostic screening of NEUROD1 (MODY6) in subjects with MODY or gestational diabetes mellitus. **Diabetic Medicine**, v. 22, n. 8, p. 1012–1015, ago. 2005.
- SALCI, M. A. et al. Primary care for diabetes mellitus patients from the perspective of the care model for chronic conditions. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 25, n. 0, 9 mar. 2017.
- SANDERS, M. E. et al. Probiotics and prebiotics: prospects for public health and nutritional recommendations. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1309, n. 1, p. 19–29, fev. 2014.

SANTOS, M. A. DOS et al. Representações sociais de pessoas com diabetes acerca do apoio familiar percebido em relação ao tratamento. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 45, n. 3, p. 651–658, jun. 2011.

SCHEEN, A. J.; PHILIPS, J.-C.; KRZESINSKI, J.-M. [Hypertension and diabetes: about a common but complex association]. **Revue Medicale de Liege**, v. 67, n. 3, p. 133–8, mar. 2012.

SEMENKOVICH, K. et al. Depression in Type 2 Diabetes Mellitus: Prevalence, Impact, and Treatment. **Drugs**, v. 75, n. 6, p. 577–587, 8 abr. 2015.

SERHAN, C. N.; PETASIS, N. A. Resolvins and Protectins in Inflammation Resolution. **Chemical Reviews**, v. 111, n. 10, p. 5922–5943, 12 out. 2011.

SESTERHEIM, P.; SAI TOVITCH, D.; STAUB, H. L. Diabetes mellitus tipo 1: multifatores que conferem suscetibilidade à patogênia auto-imune. **Scientia Medica** v. 17, n. 4, p. 212–217, 2007.

SHAN, M. et al. Mucus Enhances Gut Homeostasis and Oral Tolerance by Delivering Immunoregulatory Signals. **Science**, v. 342, n. 6157, p. 447–453, 25 out. 2013.

SILVA, V.O et al. Promising effects of beta-glucans on metabolism and on the immune responses: Review article. **American Journal of Immunology**, v. 13, n. 1, p. 62–72, 2017.

SILVA, V.O. et al. B-Glucans (*Saccharomyces Cerevisiae*) reduce glucose levels and attenuate alveolar bone loss in diabetic rats with periodontal disease. **Plos One**, v.10, n.8, p.e0134742, 2015.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES (SBD). **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018** / Organização José Egídio Paulo de Oliveira, Renan Magalhães Montenegro Junior, Sérgio Vencio. -- São Paulo : EditoraClannad, 2017.

SONG, Y. et al. Dietary fibre and the risk of colorectal cancer: a case- control study. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention : APJCP**, v. 16, n. 9, p. 3747–52, 2015.

SOUSA, J. N. L. DE et al. Perfil e percepção de diabéticos sobre a relação entre diabetes e doença periodontal. **Revista de Odontologia da UNESP**, v. 43, n. 4, p. 265–272, ago. 2014.

STANESCU, D. E. et al. Novel Presentations of Congenital Hyperinsulinism due to Mutations in the MODY genes: *HNF1A* and *HNF4A*. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 97, n. 10, p. E2026–E2030, out. 2012.

STEHOUWER, C. D. A. Microvascular Dysfunction and Hyperglycemia: A Vicious Cycle With Widespread Consequences. **Diabetes**, v. 67, n. 9, p. 1729–1741, 22 set. 2018.

STIRBAN, A.; GAWLOWSKI, T.; RODEN, M. Vascular effects of advanced glycation endproducts: Clinical effects and molecular mechanisms. **Molecular Metabolism**, v. 3, n. 2, p. 94–108, abr. 2014.

- STRAIN, W. D.; PALDÁNIUS, P. M. Diabetes, cardiovascular disease and the microcirculation. **Cardiovascular Diabetology**, v. 17, n. 1, p. 57, 18 dez. 2018.
- SUKHOTNIK, I. et al. Effect of Oral Insulin on Diabetes-Induced Intestinal Mucosal Growth in Rats. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 56, n. 9, p. 2566–2574, 5 set. 2011.
- SUNDBERG, F.; SAND, P.; FORSANDER, G. Health-related quality of life in preschool children with Type 1 diabetes. **Diabetic Medicine**, v. 32, n. 1, p. 116–119, jan. 2015.
- TAN, J. et al. The Role of Short-Chain Fatty Acids in Health and Disease. In: **Advances in Immunology**. [s.l: s.n.]. v. 121p. 91–119.
- TAO, Z.; SHI, A.; ZHAO, J. Epidemiological Perspectives of Diabetes. **Cell Biochemistry and Biophysics**, v. 73, n. 1, p. 181–185, 25 set. 2015.
- TESSARI, P.; LANTE, A. A Multifunctional Bread Rich in Beta Glucans and Low in Starch Improves Metabolic Control in Type 2 Diabetes: A Controlled Trial. **Nutrients**, v. 9, n. 3, p. 297, 17 mar. 2017.
- TILG, H.; MOSCHEN, A. R. Microbiota and diabetes: an evolving relationship. **Gut**, v. 63, n. 9, p. 1513–1521, set. 2014.
- TOSH, S. M. Review of human studies investigating the post-prandial blood-glucose lowering ability of oat and barley food products. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 67, n. 4, p. 310–317, 20 abr. 2013.
- TRUONG, U. T.; MAAHS, D. M.; DANIELS, S. R. Cardiovascular Disease in Children and Adolescents with Diabetes: Where Are We, and Where Are We Going? **Diabetes Technology & Therapeutics**, v. 14, n. S1, p. S-11-S-21, jun. 2012.
- TURCHINI, G. M.; TORSTENSEN, B. E.; NG, W.-K. Fish oil replacement in finfish nutrition. **Reviews in Aquaculture**, v. 1, n. 1, p. 10–57, 1 mar. 2009.
- VANSTONE, M. et al. Patient Perspectives on Quality of Life With Uncontrolled Type 1 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Qualitative Meta-synthesis. **Ontario Health Technology Assessment Series**, v. 15, n. 17, p. 1–29, 2015.
- VERSPREET, J. et al. A Critical Look at Prebiotics Within the Dietary Fiber Concept. **Annual Review of Food Science and Technology**, v. 7, n. 1, p. 167–190, 28 fev. 2016.
- VLASSARA, H.; URIBARRI, J. Advanced Glycation End Products (AGE) and Diabetes: Cause, Effect, or Both? **Current Diabetes Reports**, v. 14, n. 1, p. 453, 29 jan. 2014.
- VORS, C. et al. Inflammatory gene expression in whole blood cells after EPA vs. DHA supplementation: Results from the ComparED study. **Atherosclerosis**, v. 257, p. 116–122, fev. 2017.
- WALLBERG-HENRIKSSON, H. et al. Increased Peripheral Insulin Sensitivity and Muscle Mitochondrial Enzymes but Unchanged Blood Glucose Control in Type I Diabetics After Physical Training. **Diabetes**, v. 31, n. 12, p. 1044–1050, 1 dez. 1982.

WANG, Y.; WISLOFF, U.; KEMI, O. J. Animal models in the study of exercise-induced cardiac hypertrophy. **Physiological Research**, v. 59, n. 5, p. 633–44, 2010.

WEITZ, D. et al. Fish oil for the treatment of cardiovascular disease. **Cardiology in Review**, v. 18, n. 5, p. 258–63, 2010.

WEYLANDT, K. H. et al. Omega-3 fatty acids and their lipid mediators: Towards an understanding of resolvin and protectin formation. **Prostaglandins & Other Lipid Mediators**, v. 97, n. 3–4, p. 73–82, mar. 2012.

WOJCIK, M. et al. Incidence of type 1 diabetes mellitus during 26 years of observation and prevalence of diabetic ketoacidosis in the later years. **European Journal of Pediatrics**, v. 174, n. 10, p. 1319–1324, 17 out. 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Global Report on Diabetes, **World Health Organization** ISBN 978 92 4 156525 7, 20 Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland, 2016.

XIAO, Z.; TRINCADO, C. A.; MURTAUGH, M. P. Beta-glucan enhancement of T cell IFN γ response in swine. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 102, n. 3, p. 315–20, 8 dez. 2004.

YAMAGATA, K. Roles of HNF1 α and HNF4 α in Pancreatic β -Cells. In: **Vitamins and Hormones**. v. 95p. 407–423, 2014.

YANG, H. et al. Oral Administration of Live Bifidobacterium Substrains Isolated from Centenarians Enhances Intestinal Function in Mice. **Current Microbiology**, v. 59, n. 4, p. 439–445, 22 out. 2009.

YIP, W. et al. Joint Effect of Early Microvascular Damage in the Eye & Kidney on Risk of Cardiovascular Events. **Scientific Reports**, v. 6, n. 1, p. 27442, 8 jul. 2016.

ZHAO, Y. et al. Structure-Specific Effects of Short-Chain Fatty Acids on Plasma Cholesterol Concentration in Male Syrian Hamsters. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 65, n. 50, p. 10984–10992, 20 dez. 2017.

ZINMAN, B. et al. Diabetes Research and Care Through the Ages. **Diabetes Care**, v. 40, n. 10, p. 1302–1313, 20 out. 2017.

SEGUNDA PARTE – ARTIGO

**EFEITOS IMUNOLÓGICOS E METABÓLICOS DE DIFERENTES DOSES DE
PREBIÓTICO (*Saccharomyces cerevisiae*) EM RATOS WISTAR DIABÉTICOS**

Artigo escrito conforme as normas para submissão na revista

Nutrients

(VERSÃO PRELIMINAR)

RESUMO

O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito de diferentes doses de BG isolados de *Saccharomyces cerevisiae* sobre parâmetros inflamatórios e metabólicos de ratos *Wistar* induzidos ao diabetes experimental por estreptozotocina (i. p. 70 mg/kg). Trinta e cinco animais foram divididos aleatoriamente em cinco grupos que receberam diariamente: 0 mg/kg (controle negativo), 10 mg/kg, 20 mg/kg ou 40 mg/kg de BG respectivamente por 4 semanas. Um grupo adicional recebeu 1000 mg/kg de derivado de óleo de peixe (rico em Omega-3 - controle positivo) pelo mesmo período. Os animais que ingeriram BG apresentaram menor consumo de ração e de água ($p < 0,05$) em relação ao grupo controle negativo. Houve redução significativa da glicemia e dos níveis séricos de colesterol total, LDL-c e TAG ($p < 0,05$); sem alterações para as concentrações de HDL-c ($p > 0,05$). Essas reduções já foram obtidas em geral com a menor dose de 10 mg/kg. Em média, para as enzimas hepáticas houve redução de 40% da concentração sérica de ALT e de 60% para AST. Os parâmetros metabólicos que apresentaram alterações significativas pelo consumo de BG foram submetidos a modelos de regressão, com ajuste de segundo grau. A dose ideal estimada pela média de todos estes parâmetros foi de 30,39 mg/kg/dia. Em relação ao perfil imunológico, o TNF α reduziu significativamente entre os grupos em relação ao controle (0 mg) ($p < 0,05$), porém, não foram encontradas diferenças estatísticas significativas entre os grupos para IL-1 β e IL-10 ($p > 0,05$). Não foram encontradas alterações histológicas em pâncreas, fígado ou intestino nos grupos estudados. Concluiu-se que os BGs reduziram significativamente a glicemia, bem como os níveis séricos de colesterol total, LDL-c e TAG. Houve efeito hepatoprotetor pela redução de ALT e AST. Ocorreu redução significativa do fator de necrose tumoral α (TNF- α).

Palavras-Chave: Fibras dietéticas. Beta-glucanas. Prebióticos. Metabolismo.

INTRODUÇÃO

O Diabetes *Mellitus* (DM) é uma doença crônica caracterizada pela destruição autoimune ou idiopática de células pancreáticas [1] e/ou resistência à ação da insulina [2]. Indivíduos diabéticos apresentam diversas anormalidades no metabolismo de macronutrientes (carboidratos, lipídeos e proteínas) [3], resultando em hiperglicemia e predisposição ao desenvolvimento de diversas comorbidades, como por exemplo, aterosclerose, hipertensão arterial, acidente vascular encefálico e infarto agudo do miocárdio [4,5]. Essas complicações associadas comprometem a qualidade de vida dos afetados, repercutindo em sua capacidade emocional, física e social [6–8]. Adicionalmente, trata-se de uma doença de grande demanda financeira para os sistemas de saúde em todo o mundo [9].

O tratamento convencional do DM envolve mudanças do estilo de vida com ênfase na educação alimentar e nutricional e na prática regular de atividade física [10], além de fármacos orais [11] e/ou insulinoaterapia [12,13]. As variações da glicemia representam um grande desafio para os portadores do DM, especialmente os do tipo 1[14] Porém, alimentos funcionais e nutracêuticos tem sido investigados como auxiliares no controle desta enfermidade [15]. As fibras solúveis, dentre elas o β -glucano (BG) tem recebido atenção devido aos seus efeitos hipoglicemiantes [16–18] e hipocolesterolêmicos [19,20], com consequente redução da resistência insulínica [21], hepatoproteção [16] e imunoestimulação [22].

As fibras solúveis têm auxiliado na diminuição das comorbidades do DM [23] por formarem uma barreira intestinal protetora, retardando a absorção de lipídeos e colesterol livre [24]. Essa barreira funciona como um dos principais mecanismos de defesa do corpo e também é responsável pela produção de sinais imunorregulatórios [25]. Logo, a ingestão regular de fibras, gera inúmeros benefícios para a saúde [25,26]. Porém, a maior eficácia dos BG está condicionada ao tempo de consumo e à dose ingerida [27]. Sendo assim, estudos que investiguem a dose ideal de consumo são de interesse da saúde pública, de forma a produzir dados do melhor custo-benefício, possibilitando a inclusão das fibras na rotina dos pacientes [28], com menor risco de toxicidade [29] e menores custos.

O presente estudo teve como objetivo avaliar os efeitos da ingestão de diferentes doses de BG isolados de *Saccharomyces Cerevisiae* sobre o perfil metabólico e inflamatório de ratos com DM induzido por estreptozotocina.

MATERIAIS E MÉTODOS

Apreciação ética

O presente estudo foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Universidade Federal de Lavras (UFLA, MG, Brasil) sob o protocolo número 082/17 de acordo com os Princípios Éticos na Experimentação Animal (CEUA/UFLA). O ensaio *in vivo* foi conduzido no Biotério Central da Universidade Federal de Lavras (UFLA).

Animais

Um total de 35 ratos machos da linhagem *Wistar* (*Rattus norvegicus albinus*) adquiridos através do Centro de Bioterismo da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Os animais apresentavam 11 semanas de vida, com peso aproximado de 286,6 (\pm 21) gramas. Estes foram submetidos ao período de quarentena (38 dias) e aclimação durante 7 dias. Posteriormente, os animais foram distribuídos aleatoriamente em cinco grupos (N=7/grupo) e mantidos em caixas coletivas (no máximo quatro animais). Os animais foram tratados em sala climatizada, com temperatura constante de 23 ± 2 °C e ciclos claro-escuro de 12/12 h. Ração comercial e água foram fornecidas *ad libitum* durante todo o experimento.

Indução do Diabetes experimental

A indução do DM ocorreu através da administração intraperitoneal de 70 mg/kg de estreptozotocina (STZA) (Sigma, ST. Louis, MO, EUA) dissolvida em tampão citrato (pH 4,5) gelado (4°C) [30,31]. A indução ocorreu ao final da tarde e após 48 horas os animais foram submetidos a jejum de oito horas. Posteriormente, mensurou-se a glicemia através da incisão da ponta da cauda com anestesia previa de 1 mg/kg de pomada lidocaína, utilizando aparelho *Accu-Check Active* (©2016 Roche Diabetes Care, lote 06061982, Alemanha). Foram considerados diabéticos os animais com glicemia acima de 250 mg/dL [32].

Administração via oral do β -glucano

As doses foram administradas através de gavagem, diluídas em 0,3 ml de solução salina diariamente (Tabela 1). O BG utilizado foi obtido através do extrato da parede celular de *Saccharomyces cerevisiae*. Composição: β -glucano – Mínimo 60.0%; Proteína crua – Máximo. 8.0%; pH (solução 2%) 4.0–7.0; Cinzas – Max. 10.0g/100g.

Administração via oral de ômega-3

As cápsulas foram adquiridas comercialmente, rompidas e posteriormente vertidas em vidro âmbar diariamente. A dose foi ofertada conforme Tabela 1 também por via oral (gavagem). Conforme os dados informados pelo fabricante, o óleo derivado de peixe utilizado possuía a seguinte composição de ácido eicosapentanoico (EPA) 0,58g e ácido docosahexanoico (DHA) 0,37 g para cada 3 gramas do produto.

Coleta de material para análises

O período experimental foi de 28 dias. Posteriormente, os animais foram submetidos a jejum de 8 horas e foram eutanasiados com anestesia prévia contendo 50 mg/ kg de tiopental sódico i.p.. A eutanásia ocorreu através de exsanguinação por punção cardíaca após anestesia para garantir ausência de dor ou sofrimento pelo animal. As amostras de sangue foram coletadas em tubos siliconizados estéreis (Vacuette®, Centerlab, Belo Horizonte, MG, Brazil), contendo ativador de coágulo (partículas de sílica micronizada) e para coleta do plasma utilizou-se anticoagulante EDTA a 4%. Posteriormente, os tubos foram centrifugados a 4000 rpm durante 20 minutos. O conteúdo líquido foi vertido em tubos eppendorf de 2 mL e armazenados em ultrafreezer a – 80°C até o momento das análises.

Análise histopatológica de fígado, intestino delgado e pâncreas

Fígado, intestino delgado e pâncreas foram coletados e mantidos em solução de formalina 10% por 48 horas. Após esse período, as amostras foram acondicionadas em etanol a 70%. Os fragmentos foram processados no Histotécnico OMA, modelo DM-70/12D (OMA, São Paulo, SP, Brazil) e incluídos em parafina para posterior corte em micrótomo rotativo. Os cortes foram realizados em quatro micrômetros de espessura. Posteriormente, foram corados com

hematoxilina e eosina para análise dos aspectos morfológicos em microscopia de luz. As lâminas histológicas foram avaliadas por patologista veterinário experiente cego aos tratamentos. A análise histopatológica do pâncreas foi realizada de acordo com a quantidade de células presentes nas ilhotas de Langerhans e estas foram classificadas conforme o seguinte escore: (-) normal (número de células das ilhotas superior a 30), (+) lesão leve (número de células das ilhotas entre 20-30); (++) lesão moderada (número de células das ilhotas entre 10-20), (+++) lesão grave (número de células das ilhotas inferior a 10) [33]. A análise histopatológica do fígado e intestino delgado (duodeno, jejuno e íleo) foi realizada para identificar ocorrência de lesão ou qualquer outro tipo de alteração microscópica. As imagens histológicas foram obtidas através da câmera SC30 CMOS *Color Camera for Light Microscopy* (Olympus Optical do Brasil Ltda, São Paulo, SP, Brazil) acoplada ao microscópio binocular Olympus CX31 (Olympus Optical do Brasil Ltda, São Paulo, SP, Brazil).

Análises de parâmetros metabólicos e imunológicos

A determinação das concentrações sorológicas de triacilgliceróis (TAG), colesterol total (CT) e HDL-c foram obtidas através de ensaio colorimétrico conforme a indicação do fabricante (Lab Test®, Lagoa Santa, Minas Gerais, Brasil). Os níveis de LDLc foram obtidos através da equação de Friedewald [34] em que: $LDLc = CT - HDLc - TAG/5$. Para a análise foram pipetados soro e reagente, posteriormente estes foram incubados em banho-maria a 37°C por 10 minutos. A leitura foi realizada no comprimento de onda a 505 nm para TAG e CT a 500 nm para HDLc utilizando espectrofotômetro *Epoch Biotek®* (Biotek®, Winooski, EUA). Os cálculos foram realizados conforme as fórmulas descritas a seguir:

$$\text{TAG e CT (mg/dL)} = \frac{\text{Absorbância do Teste}}{\text{Absorbância do Padrão}} \times 200$$

$$\text{HDL (mg/dL)} = \frac{\text{Absorbância do Teste}}{\text{Absorbância do Padrão}} \times 40$$

As enzimas hepáticas aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT) foram obtidas através da análise plasmática por ensaio colorimétrico conforme indicação do fabricante (Bioliquid®, Pinhais, Paraná, Brasil). O reagente (1 mL) foi incubado por 3 minutos a 37°C. Posteriormente as amostras de plasma foram adicionadas e após 1 minuto realizou-se a leitura a 340 nm. As leituras foram realizadas novamente a cada um minuto sucessivamente. A concentração foi determinada conforme a seguinte fórmula:

$$\text{Amostra/min (U/L)} = \frac{\delta \text{ Absorbância}}{\text{n}^\circ \text{ total de Absorbância}} \times 1746$$

A determinação das concentrações séricas de IL-1 β (interleucina 1 beta), IL-10 (interleucina 10) e TNF α (fator de necrose tumoral) foi feita por ensaio imunoenzimático (ELISA) utilizando-se kits comerciais (Invitrogen®, Thermo Fisher Scientific, Vienna, Austria). As amostras serológicas foram diluídas (1:5) e pipetadas juntamente com o reagente. Estes foram incubados por 120 minutos em temperatura ambiente (21°~25°C) em homogenizador triidimensional modelo KJMR-V® (Global equipamentos, *Global Trade Technology*, São Paulo, Brasil). Lavou-se a placa e os demais reagentes foram incluídos obedecendo-se todas as indicações do fabricante. As leituras foram realizadas em 450 nm no espectrofotômetro *Epoch Biotek®*, Winooski, EUA).

Análise Estatística

Os dados foram analisados por teste de variância (ANOVA) seguido de teste post-hoc de Student Newman Keuls ($p < 0,05$). As análises foram realizadas utilizando-se o programa estatístico Prisma 5.0 (GraphPad, CA, USA) e os dados foram apresentados em médias \pm desvio padrão. Para o modelo de regressão foi realizado o ajuste de segundo grau utilizando o software Excel (Microsoft Excel, 2013).

RESULTADOS

O consumo de água e ração (Figura 2) foram superiores nos grupos 0 mg e 10 mg/kg quando comparados aos demais tratamentos ($p < 0,05$), demonstrando o sintoma clássico de polidipsia e polifagia principalmente no grupo 0 mg. Houve redução significativa da glicemia (aproximadamente 27%) em todas as doses ($p < 0,05$) quando comparados com os demais grupos (Figura 3A). Foi observada uma redução significativa dos níveis de colesterol total (Figura 3C) em todas as doses em relação ao grupo 0 mg (aproximadamente 23%), assim como no parâmetro TAG (Figura 3B) (redução de 32%) e LDL-c (Figura 3D) (aproximadamente 30%) ($p < 0,05$). Por outro lado, para o parâmetro HDL-c não foram observadas diferenças significativas (Figura 3E). Em relação ao ômega-3, observou-se uma redução significativa do consumo de água e ração (Figura 2), bem como para os parâmetros

TAG, CT e LDL-c (Figura 3B, 3C e 3D) quando comparado com 0 mg de BG. Não houve diferença entre o ômega-3 e as doses de BG ($p < 0,05$).

Em relação às enzimas hepáticas ALT e AST (Figura 3F e 3G) observou-se uma redução significativa de ambas enzimas (até 40% e 60% respectivamente) quando comparados com o grupo 0 mg. Ocorreu uma redução significativa de ALT no grupo ômega-3 em relação a 0 mg compatível com a dose de 20 mg de BG ($p < 0,05$). Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos para as concentrações séricas de IL-1 β , IL-10 ou na relação IL-1 β /IL-10 (Figura 4B). Porém, foi demonstrada uma redução significativa do TNF α quando comparado com 0 mg ($p < 0,05$).

Os parâmetros metabólicos glicemia, CT, LDL-c, TAG, ALT e AST foram submetidos ao ajuste do modelo linear de segundo grau (Figura 5) para estimativa da melhor dose de BG em cada parâmetro respectivamente. Posteriormente, uma dose ótima foi estimada pela média de todos os parâmetros e o valor encontrado foi de 30,39 mg/kg/dia.

Não foram encontradas alterações significativa na microscopia do fígado (Figura 6) ou submucosa do intestino delgado (Figura 7) independentemente do tratamento. Conforme os critérios estabelecidos, observou-se uma redução significativa do número de células das ilhotas pancreáticas pela indução do diabetes (Tabela 2 e Figura 8), porém não foram encontradas alterações decorrentes dos tratamentos investigados ($p > 0,05$).

DISCUSSÃO

O presente estudo demonstrou efeitos benéficos do consumo de BGs sobre a glicemia, reduzindo sinais clínicos tais como polifagia e polidipsia. Houve também efeitos positivos sobre os níveis séricos de colesterol total, LDL-c e TAG, além de efeito hepatoprotetor pela redução de ALT e AST, com redução significativa dos níveis de TNF α .

Em relação ao consumo de ração e água ocorreu redução significativa nos grupos recebendo BG independente da dose administrada. Essa redução pode ser associada à capacidade do BG em promover melhora na saciedade [35], além de modular a fome através da secreção de peptídeo YY [36]. O BG auxilia no retardo do esvaziamento gástrico através do aumento de viscosidade e retenção de água no intestino [37], além de possuir capacidade de reduzir a peristalse intestinal, ou seja, a contratilidade pós-prandial é estendida, auxiliando na homeostase da glicemia [38] e reduzindo o apetite. O consumo de água e ração também ocorreu pelo uso do ômega-3 provavelmente devido a capacidade deste modificar a expressão de neuropeptídios relacionados ao apetite no eixo hipotalâmico [39].

Em concomitância a redução no consumo de ração, foi observada uma redução significativa da glicemia (~27%) nos animais tratados com BG. O BG é capaz de reduzir a absorção de glicose devido à sua capacidade de formação de uma barreira (gel/viscosa) no intestino, causando um retardo da absorção de carboidratos e como consequência reduzindo a glicemia, assim como os sintomas clássicos do DM1 [40–44]. Além disso, também é relatada capacidade do BG de levedura e aveia em auxiliar na diminuição dos transportadores de glicose SGLT1 e GLUT2 no intestino delgado [45][46]. Outro mecanismo descrito na literatura é que os BGs são considerados prebióticos, logo possuem a capacidade de serem fermentados pela microbiota, produzindo ácidos graxos de cadeia curta (AGCCs), que consequentemente aumentam o estímulo da produção de GLP-1 [47], que auxilia no retardo do esvaziamento gástrico, induz à saciedade [48], e inibe a secreção de glucagon [49]. Achados semelhantes na diminuição da glicemia também foram encontrados por estudo prévio com ratos diabéticos nas doses de 6 mg e 12 mg de BG proveniente de fungo, encontrando uma redução significativa de 17% e 52% da glicemia, respectivamente [50]. Também foi relatada redução significativa da glicemia de 32% em estudo prévio de nosso grupo utilizando a dose de 30 mg/kg de BG por 28 dias em animais diabéticos induzidos por estreptozotocina [16].

Não foram encontradas diferenças estatísticas para o parâmetro glicemia com a utilização de ômega-3 no presente estudo, corroborando estudos anteriores em pacientes diabéticos tipo 1 [51,52]. Inclusive já foi relatado aumento da necessidade de insulina pós-consumo de ômega-3 [53], uma vez que os ácidos graxos poli-insaturados podem induzir alterações na fluidez da membrana [54], diminuindo a afinidade da insulina pelos seus receptores [53].

Os parâmetros bioquímicos CT, TAG e LDL-c também reduziram significativamente com a ingestão de BG. Esses efeitos tanto hipoglicemiantes quanto hipolipidêmicos estão relacionados com a capacidade de formação de gel no intestino, retardando a absorção de carboidratos e lipídeos nos enterócitos e consequentemente reduzindo a glicose e colesterol sanguíneos [55]. Com a formação do gel, ocorre um aumento da viscosidade quimo/bolo fecal que prolonga o esvaziamento gástrico [56], aumentando a camada de água com consequente diminuição da captação do colesterol no intestino [57] e maior eliminação nas fezes [58].

Entre os principais mecanismos de diminuição do colesterol está a diminuição da absorção de sais biliares, devido à capacidade do BG adsorver esses sais, reduzindo sua reabsorção e retorno ao fígado [59]. A redução do colesterol hepático regula a síntese do receptor de LDL-c, gerando maior captação do LDL-c do sangue pelo fígado, modulando

negativamente também a síntese de 3'-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A redutase (HMG coA redutase), enzima responsável pela síntese de colesterol [59]. Foi demonstrado também efeito hipolipidêmico do ômega-3. Evidências indicam que esse efeito está relacionado ao aumento de EPA e DHA na membrana hepática [60]. Além disso, foi sugerido que o EPA, pode interagir como segundo mensageiro auxiliando também na redução da HMG-coA redutase [61], mesmo efeito atribuído à utilização de BG. Shinozaki e colaboradores [62] observaram que após 6~24 meses uma dose de 1800 mg/dia de EPA reduziu CT, TAG e LDLc significativamente.

Lobato e colaboradores [16] encontraram redução de e 41% nas concentrações plasmáticas de ALT (valores similares aos encontrados neste estudo para as doses de 20 mg/kg/dia), demonstrando um efeito hepatoprotetor. A redução das enzimas hepáticas AST e ALT parecem estar relacionadas à diminuição da glicemia, devido à redução/inibição da participação dessa enzima na via da gliconeogênese [63].

O BG não afetou o HDL-c neste estudo independente da dose. De acordo com um estudo de metanálise, não foi possível determinar se a ingestão de fibra alimentar está associada ou não ao metabolismo do HDL-c [64]. Porém, pode-se inferir que o fato de não haver redução do HDL-c na presença de redução do LDL-c é um benefício [65]. Esse processo pode ter ocorrido devido à alta disposição de colesterol na corrente sanguínea (em razão do diabetes) e através de processos desencadeados por epinefrina e enzimas de hidrólise, ocorre síntese proporcional de HDL-c para carrear o colesterol livre para ser metabolizado no fígado [66,67]. É de grande relevância a não diminuição do HDL-c pelo BG, pois como o mesmo está associado ao transporte reverso do colesterol, logo este pode suprimir o acúmulo de colesterol nos tecidos periféricos [68], auxiliando também na diminuição sistêmica do mesmo. Resultados semelhantes já foram relatados na literatura com redução do CT, TAG e LDL-c sem alterações nos níveis de HDL-c [69].

Foi evidenciada no presente estudo uma redução significativa do fator de necrose tumoral alfa , corroborando com achados de um estudo prévio em camundongos diabéticos [70]. Os efeitos sobre a resposta imune dos BG ainda não estão totalmente elucidados, mas parecem estar relacionados ao tipo de ligação intermolecular, solubilidade em água e peso molecular [71], além de modulação da resposta imunológica de forma inespecífica [72]. Observou-se uma redução do TNF para o grupo tratado com ômega 3 similarmente ao BG. Estudo prévio de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados com pacientes diabéticos e pré-diabéticos indicou que a suplementação de EPA e DHA aumenta a expressão de adiponectina com consequente redução do TNF- α [73]. Sugere-se assim que o

uso de BG pode melhorar o perfil metabólico e auxiliar na redução do estado pró-inflamatório presente no diabetes [70].

É importante ressaltar a segurança para consumo do BG. Em um estudo com BG de levedura em diferentes concentrações na dieta de camundongos não demonstrou efeitos adversos inflamatórios, hematológicos ou toxicológicos para o consumo por via oral [74]. Vários estudos relatam a segurança do consumo de BGs, não apresentando toxicidade significativa independente da fonte obtida (aveia, cogumelo e levedura) ou dose [75–81].

Modelos de indução do diabetes experimental são relatados na literatura [82,83], e são amplamente utilizados como objeto de estudo desta doença [84,85], devido à semelhança com o diabetes em seres humanos [86]. A estreptozotocina causa a destruição das células β pancreáticas, logo experimentalmente é muito utilizada para indução do DM1 e DM2 avançado em associação com dieta hipercalórica [83]. Esse mecanismo se deve a maior sensibilidade destes animais à ação tóxica da STZA nas células β pancreática [87]. A indução do DM1 neste estudo foi eficaz, visto que os resultados referentes à histopatologia do pâncreas confirmaram a ação tóxica da STZA, e todos os animais apresentaram a glicemia elevada ao longo de todo o delineamento experimental. Vale ressaltar que apesar do BG ter reduzido de forma significativa a glicemia, todos os animais ainda apresentavam concentrações de glicose acima de 300 mg/dL, indicando que os BG são potenciais auxiliares da terapêutica do DM e não devem ser utilizados como única forma de controle.

CONCLUSÕES

O consumo de BG demonstrou efeitos promissores no auxílio terapêutico do DM através da diminuição de parâmetros metabólicos (Glicemia, Colesterol, LDL-c e TAG) além do efeito hepatoprotetor através da redução de ALT e AST. Observou-se uma redução significativa do fator pró-inflamatório TNF α . A dose ótima estimada para os benefícios observados foi de 30,39 mg/kg/dia.

AGRADECIMENTOS

Este estudo foi financiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), pela Fundação de Amparo e Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) e pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Nível Superior (CAPES).

REFERÊNCIAS

1. Atkinson, M.A.; Eisenbarth, G.S.; Michels, A.W. Type 1 diabetes. *Lancet* **2014**, *383*, 69–82.
2. Hardy, O.T.; Czech, M.P.; Corvera, S. What causes the insulin resistance underlying obesity? *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* **2012**, *19*, 81–87.
3. Al-Maskari, A.Y.; Al-Maskari, M.Y.; Al-Sudairy, S. Oral Manifestations and Complications of Diabetes Mellitus: A review. *Sultan Qaboos Univ. Med. J.* **2011**, *11*, 179–86.
4. de Ferranti, S.D.; de Boer, I.H.; Fonseca, V.; Fox, C.S.; Golden, S.H.; Lavie, C.J.; Magge, S.N.; Marx, N.; McGuire, D.K.; Orchard, T.J.; et al. Type 1 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease. *Circulation* **2014**, *130*, 1110–1130.
5. Truong, U.T.; Maahs, D.M.; Daniels, S.R. Cardiovascular Disease in Children and Adolescents with Diabetes: Where Are We, and Where Are We Going? *Diabetes Technol. Ther.* **2012**, *14*, S-11-S-21.
6. Lloyd, C.E.; Sartorius, N.; Cimino, L.C.; Alvarez, A.; Guinzbourg de Braude, M.; Rabbani, G.; Uddin Ahmed, H.; Papelbaum, M.; Regina de Freitas, S.; Ji, L.; et al. The INTERPRET-DD study of diabetes and depression: a protocol. *Diabet. Med.* **2015**, *32*, 925–934.
7. Mc Sharry, J.; Bishop, F.L.; Moss-Morris, R.; Holt, R.I.G.; Kendrick, T. A new measure of multimorbid illness and treatment representations: The example of diabetes and depression. *J. Affect. Disord.* **2015**, *174*, 192–200.
8. Semenkovich, K.; Brown, M.E.; Svrakic, D.M.; Lustman, P.J. Depression in Type 2 Diabetes Mellitus: Prevalence, Impact, and Treatment. *Drugs* **2015**, *75*, 577–587.
9. Cho, N.H.; Shaw, J.E.; Karuranga, S.; Huang, Y.; da Rocha Fernandes, J.D.; Ohlrogge, A.W.; Malanda, B. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res. Clin. Pract.* **2018**, *138*, 271–281.
10. Levesque, C. Therapeutic Lifestyle Changes for Diabetes Mellitus. *Nurs. Clin. North Am.* **2017**, *52*, 679–692.
11. Tanabe, M.; Motonaga, R.; Terawaki, Y.; Nomiya, T.; Yanase, T. Prescription of oral hypoglycemic agents for patients with type 2 diabetes mellitus: A retrospective cohort study using a Japanese hospital database. *J. Diabetes Investig.* **2017**, *8*, 227–234.
12. Hatz, K.; Elisabeth Minder, A.; Lehmann, R.; Drescher, T.; Gerendas, B.; Schmidt-

- Erfurth, U.; Kaider, A.; Pruento, C.; Zulewski, H. The prevalence of retinopathy in patients with type 1 diabetes treated with education-based intensified insulin therapy and its association with parameters of glucose control. *Diabetes Res. Clin. Pract.* **2019**.
13. Edelman, S.; Pettus, J. Challenges Associated with Insulin Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus. *Am. J. Med.* **2014**, *127*, S11–S16.
 14. Frid, A.; Tura, A.; Pacini, G.; Ridderstråle, M. Effect of Oral Pre-Meal Administration of Betaglacans on Glycaemic Control and Variability in Subjects with Type 1 Diabetes. *Nutrients* **2017**, *9*, 1004.
 15. Alkhatib, A.; Tsang, C.; Tiss, A.; Bahorun, T.; Arefanian, H.; Barake, R.; Khadir, A.; Tuomilehto, J. Functional Foods and Lifestyle Approaches for Diabetes Prevention and Management. *Nutrients* **2017**, *9*, 1310.
 16. Vieira Lobato, R.; De Oliveira Silva, V.; Francelino Andrade, E.; Ribeiro Orlando, D.; Gilberto Zangeronimo, M.; Vicente de Sousa, R.; José Pereira, L. Metabolic Effects of B-Glucans (*Saccharomyces Cerevisiae*) Per Os Administration in Rats With Streptozotocin-Induced Diabetes. *Nutr. Hosp.* **2015**, *32*, 256–64.
 17. de O. Silva, V.; Lobato, R.; Andrade, E.; Orlando, D.; Borges, B.; Zangeronimo, M.; de Sousa, R.; Pereira, L. Effects of β -Glucans Ingestion on Alveolar Bone Loss, Intestinal Morphology, Systemic Inflammatory Profile, and Pancreatic β -Cell Function in Rats with Periodontitis and Diabetes. *Nutrients* **2017**, *9*, 1016.
 18. Andrade, E.; Lima, A.; Nunes, I.; Orlando, D.; Gondim, P.; Zangeronimo, M.; Alves, F.; Pereira, L.; Andrade, E.F.; Lima, A.R.V.; et al. Exercise and Beta-Glucan Consumption (*Saccharomyces cerevisiae*) Improve the Metabolic Profile and Reduce the Atherogenic Index in Type 2 Diabetic Rats (HFD/STZ). *Nutrients* **2016**, *8*, 792.
 19. Francelino Andrade, E.; Vieira Lobato, R.; Vasques Araújo, T.; Gilberto Zangerônimo, M.; Vicente Sousa, R.; José Pereira, L. Effect of beta-glucans in the control of blood glucose levels of diabetic patients: a systematic review. *Nutr. Hosp.* **2014**, *31*, 170–7.
 20. de Araújo, T. V.; Andrade, E.F.; Lobato, R. V.; Orlando, D.R.; Gomes, N.F.; de Sousa, R. V.; Zangeronimo, M.G.; Pereira, L.J. Effects of beta-glucans ingestion (*Saccharomyces cerevisiae*) on metabolism of rats receiving high-fat diet. *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr. (Berl)*. **2017**, *101*, 349–358.
 21. Tosh, S.M. Review of human studies investigating the post-prandial blood-glucose lowering ability of oat and barley food products. *Eur. J. Clin. Nutr.* **2013**, *67*, 310–317.
 22. Kim, S.Y.; Song, H.J.; Lee, Y.Y.; Cho, K.-H.; Roh, Y.K. Biomedical issues of dietary fiber beta-glucan. *J. Korean Med. Sci.* **2006**, *21*, 781–9.

23. Ho, H.V.T.; Sievenpiper, J.L.; Zurbau, A.; Blanco Mejia, S.; Jovanovski, E.; Au-Yeung, F.; Jenkins, A.L.; Vuksan, V. The effect of oat β -glucan on LDL-cholesterol, non-HDL-cholesterol and apoB for CVD risk reduction: a systematic review and meta-analysis of randomised-controlled trials. *Br. J. Nutr.* **2016**, *116*, 1369–1382.
24. Whitehead, A.; Beck, E.J.; Tosh, S.; Wolever, T.M. Cholesterol-lowering effects of oat β -glucan: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am. J. Clin. Nutr.* **2014**, *100*, 1413–1421.
25. Shan, M.; Gentile, M.; Yeiser, J.R.; Walland, A.C.; Bornstein, V.U.; Chen, K.; He, B.; Cassis, L.; Bigas, A.; Cols, M.; et al. Mucus Enhances Gut Homeostasis and Oral Tolerance by Delivering Immunoregulatory Signals. *Science (80-.)*. **2013**, *342*, 447–453.
26. Verspreet, J.; Damen, B.; Broekaert, W.F.; Verbeke, K.; Delcour, J.A.; Courtin, C.M. A Critical Look at Prebiotics Within the Dietary Fiber Concept. *Annu. Rev. Food Sci. Technol.* **2016**, *7*, 167–190.
27. Cugnet-Anceau, C.; Nazare, J.-A.; Bjorklund, M.; Le Coquil, E.; Sassolas, A.; Sothier, M.; Holm, J.; Landin-Olsson, M.; Önning, G.; Laville, M.; et al. A controlled study of consumption of β -glucan-enriched soups for 2 months by type 2 diabetic free-living subjects. *Br. J. Nutr.* **2010**, *103*, 422.
28. Silva, F.M.; Kramer, C.K.; de Almeida, J.C.; Steemburgo, T.; Gross, J.L.; Azevedo, M.J. Fiber intake and glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr. Rev.* **2013**, *71*, 790–801.
29. Bowers, G.J.; Patchen, M.L.; MacVittie, T.J.; Hirsch, E.F.; Fink, M.P. A comparative evaluation of particulate and soluble glucan in an endotoxin model. *Int. J. Immunopharmacol.* **1986**, *8*, 313–21.
30. Gajdosík, A.; Gajdosíková, A.; Stefek, M.; Navarová, J.; Hozová, R. Streptozotocin-induced experimental diabetes in male Wistar rats. *Gen. Physiol. Biophys.* **1999**, *18 Spec No*, 54–62.
31. de la Garza-Rodea, A.S.; Knaän-Shanzer, S.; den Hartigh, J.D.; Verhaegen, A.P.L.; van Bakkum, D.W. Anomer-equilibrated streptozotocin solution for the induction of experimental diabetes in mice (*Mus musculus*). *J. Am. Assoc. Lab. Anim. Sci.* **2010**, *49*, 40–4.
32. COSKUN, O.; KANTER, M.; KORKMAZ, A.; OTER, S. Quercetin, a flavonoid antioxidant, prevents and protects streptozotocin-induced oxidative stress and β -cell

- damage in rat pancreas. *Pharmacol. Res.* **2005**, *51*, 117–123.
33. Sharma, A.K.; Bharti, S.; Kumar, R.; Krishnamurthy, B.; Bhatia, J.; Kumari, S.; Arya, D.S. Syzygium cumini ameliorates insulin resistance and β -cell dysfunction via modulation of PPAR, dyslipidemia, oxidative stress, and TNF- α in type 2 diabetic rats. *J. Pharmacol. Sci.* **2012**, *119*, 205–13.
 34. Friedewald, W.T.; Levy, R.I.; Fredrickson, D.S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin. Chem.* **1972**, *18*, 499–502.
 35. Rebello, C.J.; Burton, J.; Heiman, M.; Greenway, F.L. Gastrointestinal microbiome modulator improves glucose tolerance in overweight and obese subjects: A randomized controlled pilot trial. *J. Diabetes Complications* **2015**, *29*, 1272–1276.
 36. Vitaglione, P.; Lumaga, R.B.; Stanzione, A.; Scalfi, L.; Fogliano, V. β -Glucan-enriched bread reduces energy intake and modifies plasma ghrelin and peptide YY concentrations in the short term. *Appetite* **2009**, *53*, 338–344.
 37. Johansen, H.N.; Knudsen, K.E.; Sandström, B.; Skjøth, F. Effects of varying content of soluble dietary fibre from wheat flour and oat milling fractions on gastric emptying in pigs. *Br. J. Nutr.* **1996**, *75*, 339–51.
 38. Müller, M.; Canfora, E.E.; Blaak, E.E. Gastrointestinal Transit Time, Glucose Homeostasis and Metabolic Health: Modulation by Dietary Fibers. *Nutrients* **2018**, *10*.
 39. Ma, S.; Ge, Y.; Gai, X.; Xue, M.; Li, N.; Kang, J.; Wan, J.; Zhang, J. Transgenic n-3 PUFAs enrichment leads to weight loss via modulating neuropeptides in hypothalamus. *Neurosci. Lett.* **2016**, *611*, 28–32.
 40. Chen, J.; Raymond, K. Beta-glucans in the treatment of diabetes and associated cardiovascular risks. *Vasc. Health Risk Manag.* **2008**, *4*, 1265–72.
 41. Bashir, K.M.I.; Choi, J.-S. Clinical and Physiological Perspectives of β -Glucans: The Past, Present, and Future. *Int. J. Mol. Sci.* **2017**, *18*.
 42. Steinert, R.E.; Raederstorff, D.; Wolever, T.M.S. Effect of Consuming Oat Bran Mixed in Water before a Meal on Glycemic Responses in Healthy Humans-A Pilot Study. *Nutrients* **2016**, *8*.
 43. Panahi, S.; Ezatagha, A.; Temelli, F.; Vasanthan, T.; Vuksan, V. Beta-glucan from two sources of oat concentrates affect postprandial glycemia in relation to the level of viscosity. *J. Am. Coll. Nutr.* **2007**, *26*, 639–44.
 44. Wanders, A.J.; van den Borne, J.J.G.C.; de Graaf, C.; Hulshof, T.; Jonathan, M.C.; Kristensen, M.; Mars, M.; Schols, H.A.; Feskens, E.J.M. Effects of dietary fibre on

- subjective appetite, energy intake and body weight: a systematic review of randomized controlled trials. *Obes. Rev.* **2011**, *12*, no-no.
45. Cao, Y.; Sun, Y.; Zou, S.; Li, M.; Xu, X. Orally Administered Baker's Yeast β -Glucan Promotes Glucose and Lipid Homeostasis in the Livers of Obesity and Diabetes Model Mice. *J. Agric. Food Chem.* **2017**, *65*, 9665–9674.
 46. Abbasi, N.N.; Purslow, P.P.; Tosh, S.M.; Bakovic, M. Oat β -glucan depresses SGLT1- and GLUT2-mediated glucose transport in intestinal epithelial cells (IEC-6). *Nutr. Res.* **2016**, *36*, 541–552.
 47. Tolhurst, G.; Heffron, H.; Lam, Y.S.; Parker, H.E.; Habib, A.M.; Diakogiannaki, E.; Cameron, J.; Grosse, J.; Reimann, F.; Gribble, F.M. Short-Chain Fatty Acids Stimulate Glucagon-Like Peptide-1 Secretion via the G-Protein-Coupled Receptor FFAR2. *Diabetes* **2012**, *61*, 364–371.
 48. hellström, p. m.; näslund, e.; edholm, t.; schmidt, p. t.; kristensen, j.; theodorsson, e.; holst, j. j.; efendic, s. GLP-1 suppresses gastrointestinal motility and inhibits the migrating motor complex in healthy subjects and patients with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol. Motil.* **2008**, *20*, 649–659.
 49. Hare, K.J.; Knop, F.K.; Asmar, M.; Madsbad, S.; Deacon, C.F.; Holst, J.J.; Vilsbøll, T. Preserved Inhibitory Potency of GLP-1 on Glucagon Secretion in Type 2 Diabetes Mellitus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2009**, *94*, 4679–4687.
 50. Miranda-Nantes, C.C.B.O.; Fonseca, E.A.I.; Zaia, C.T.B. V.; Dekker, R.F.H.; Khaper, N.; Castro, I.A.; Barbosa, A.M. Hypoglycemic and Hypocholesterolemic Effects of Botryosphaeran from *Botryosphaeria rhodina* MAMB-05 in Diabetes-Induced and Hyperlipidemia Conditions in Rats. *Mycobiology* **2011**, *39*, 187–193.
 51. De Caterina, R.; Madonna, R.; Bertolotto, A.; Schmidt, E.B. n-3 fatty acids in the treatment of diabetic patients: biological rationale and clinical data. *Diabetes Care* **2007**, *30*, 1012–26.
 52. Poreba, M.; Mostowik, M.; Siniarski, A.; Golebiowska-Wiatrak, R.; Malinowski, K.P.; Haberka, M.; Konduracka, E.; Nessler, J.; Undas, A.; Gajos, G. Treatment with high-dose n-3 PUFAs has no effect on platelet function, coagulation, metabolic status or inflammation in patients with atherosclerosis and type 2 diabetes. *Cardiovasc. Diabetol.* **2017**, *16*, 50.
 53. Stacpoole, P.W.; Alig, J.; Ammon, L.; Crockett, S.E. Dose-response effects of dietary marine oil on carbohydrate and lipid metabolism in normal subjects and patients with hypertriglyceridemia. *Metabolism.* **1989**, *38*, 946–56.

54. Wang, X.; Chan, C.B. n-3 polyunsaturated fatty acids and insulin secretion. *J. Endocrinol.* **2015**, *224*, R97–R106.
55. Silva, V. de O.; Lobato, R.V.; Andrade, E.F.; de Macedo, C.G.; Napimoga, J.T.C.; Napimoga, M.H.; Messoria, M.R.; Murata, R.M.; Pereira, L.J. β -Glucans (*Saccharomyces cerevisiae*) Reduce Glucose Levels and Attenuate Alveolar Bone Loss in Diabetic Rats with Periodontal Disease. *PLoS One* **2015**, *10*, e0134742.
56. Jenkins, D.J.; Kendall, C.W.; Axelsen, M.; Augustin, L.S.; Vuksan, V. Viscous and nonviscous fibres, nonabsorbable and low glycaemic index carbohydrates, blood lipids and coronary heart disease. *Curr. Opin. Lipidol.* **2000**, *11*, 49–56.
57. Gee, J.M.; Blackburn, N.A.; Johnson, I.T. The influence of guar gum on intestinal cholesterol transport in the rat. *Br. J. Nutr.* **1983**, *50*, 215–24.
58. El Khoury, D.; Cuda, C.; Luhovyy, B.L.; Anderson, G.H. Beta glucan: health benefits in obesity and metabolic syndrome. *J. Nutr. Metab.* **2012**, *2012*, 851362.
59. Chen, J.; Huang, X.-F. The effects of diets enriched in beta-glucans on blood lipoprotein concentrations. *J. Clin. Lipidol.* **2009**, *3*, 154–158.
60. Kim, H.K.; Choi, H. Dietary alpha-linolenic acid lowers postprandial lipid levels with increase of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acid contents in rat hepatic membrane. *Lipids* **2001**, *36*, 1331–6.
61. Das, U.N. Beneficial effect(s) of n-3 fatty acids in cardiovascular diseases: but, why and how? *Prostaglandins, Leukot. Essent. Fat. Acids* **2000**, *63*, 351–362.
62. Shinozaki, K.; Kambayashi, J.; Kawasaki, T.; Uemura, Y.; Sakon, M.; Shiba, E.; Shibuya, T.; Nakamura, T.; Mori, T. The long-term effect of eicosapentaenoic acid on serum levels of lipoprotein (a) and lipids in patients with vascular disease. *J. Atheroscler. Thromb.* **1996**, *2*, 107–9.
63. Wang, B.; Smyl, C.; Chen, C.-Y.; Li, X.-Y.; Huang, W.; Zhang, H.-M.; Pai, V.; Kang, J. Suppression of Postprandial Blood Glucose Fluctuations by a Low-Carbohydrate, High-Protein, and High-Omega-3 Diet via Inhibition of Gluconeogenesis. *Int. J. Mol. Sci.* **2018**, *19*, 1823.
64. Yanai, H.; Katsuyama, H.; Hamasaki, H.; Abe, S.; Tada, N.; Sako, A. Effects of Carbohydrate and Dietary Fiber Intake, Glycemic Index and Glycemic Load on HDL Metabolism in Asian Populations. *J. Clin. Med. Res.* **2014**, *6*, 321–6.
65. Ho, H.V.T.; Sievenpiper, J.L.; Zurbau, A.; Blanco Mejia, S.; Jovanovski, E.; Au-Yeung, F.; Jenkins, A.L.; Vuksan, V. The effect of oat β -glucan on LDL-cholesterol, non-HDL-cholesterol and apoB for CVD risk reduction: a systematic review and meta-

- analysis of randomised-controlled trials. *Br. J. Nutr.* **2016**, *116*, 1369–1382.
66. Zhou, Q.; Wu, J.; Tang, J.; Wang, J.-J.; Lu, C.-H.; Wang, P.-X. Beneficial Effect of Higher Dietary Fiber Intake on Plasma HDL-C and TC/HDL-C Ratio among Chinese Rural-to-Urban Migrant Workers. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2015**, *12*, 4726–38.
 67. Wang, Y.; Xu, D. Effects of aerobic exercise on lipids and lipoproteins. *Lipids Health Dis.* **2017**, *16*, 132.
 68. Zhou, Q.; Wu, J.; Tang, J.; Wang, J.-J.; Lu, C.-H.; Wang, P.-X. Beneficial Effect of Higher Dietary Fiber Intake on Plasma HDL-C and TC/HDL-C Ratio among Chinese Rural-to-Urban Migrant Workers. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2015**, *12*, 4726–4738.
 69. Drozdowski, L.A.; Reimer, R.A.; Temelli, F.; Bell, R.C.; Vasanthan, T.; Thomson, A.B.R. β -Glucan extracts inhibit the in vitro intestinal uptake of long-chain fatty acids and cholesterol and down-regulate genes involved in lipogenesis and lipid transport in rats☆. *J. Nutr. Biochem.* **2010**, *21*, 695–701.
 70. Cao, Y.; Sun, Y.; Zou, S.; Duan, B.; Sun, M.; Xu, X. Yeast β -Glucan Suppresses the Chronic Inflammation and Improves the Microenvironment in Adipose Tissues of ob/ob Mice. *J. Agric. Food Chem.* **2018**, *66*, 621–629.
 71. Kubala, L.; Ruzickova, J.; Nickova, K.; Sandula, J.; Ciz, M.; Lojek, A. The effect of (1->3)-beta-D-glucans, carboxymethylglucan and schizophyllan on human leukocytes in vitro. *Carbohydr. Res.* **2003**, *338*, 2835–40.
 72. de Oliveira Silva, V.; de Moura, N.O.; de Oliveira, L.J.R.; Peconick, A.P.; José Pereira, L. Promising effects of beta-glucans on metabolism and on the immune responses: Review article. *Am. J. Immunol.* **2017**, *13*, 62–72.
 73. Becic, T.; Studenik, C. Effects of Omega-3 Supplementation on Adipocytokines in Prediabetes and Type 2 Diabetes Mellitus: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Diabetes Metab. J.* **2018**, *42*, 101.
 74. Delaney, B.; Carlson, T.; Zheng, G.H.; Hess, R.; Knutson, N.; Frazer, S.; Ostergren, K.; van Zijverden, M.; Knippels, L.; Jonker, D.; et al. Repeated dose oral toxicological evaluation of concentrated barley beta-glucan in CD-1 mice including a recovery phase. *Food Chem. Toxicol.* **2003**, *41*, 1089–102.
 75. Jonker, D.; Hasselwander, O.; Tervilä-Wilo, A.; Tenning, P.P. 28-Day oral toxicity study in rats with high purity barley beta-glucan (Glucagel™). *Food Chem. Toxicol.* **2010**, *48*, 422–428.

76. Jonker, D.; Kuper, C.F.; Maquet, V.; Nollevaux, G.; Gautier, S. Subchronic (13-week) oral toxicity study in rats with fungal chitin-glucan from *Aspergillus niger*. *Food Chem. Toxicol.* **2010**, *48*, 2695–2701.
77. Chen, S.N.; Chang, C.S.; Chen, S.; Soni, M. Subchronic toxicity and genotoxicity studies of Antrodia mushroom β -glucan preparation. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* **2018**, *92*, 429–438.
78. Chen, S.N.; Nan, F.H.; Chen, S.; Wu, J.F.; Lu, C.L.; Soni, M.G. Safety assessment of mushroom β -glucan: Subchronic toxicity in rodents and mutagenicity studies. *Food Chem. Toxicol.* **2011**, *49*, 2890–2898.
79. Babíček, K.; Čechová, I.; Simon, R.R.; Harwood, M.; Cox, D.J. Toxicological assessment of a particulate yeast (1,3/1,6)- β -d-glucan in rats. *Food Chem. Toxicol.* **2007**, *45*, 1719–1730.
80. Túrmina, J.; Carraro, E.; Alves da Cunha, M.; Dekker, R.; Barbosa, A.; dos Santos, F.; Silva, L.; Malfatti, C. Toxicological Assessment of β -(1 \rightarrow 6)-Glucan (*Lasiodiplodan*) in Mice during a 28-Day Feeding Study by Gavage. *Molecules* **2012**, *17*, 14298–14309.
81. Delaney, B.; Carlson, T.; Frazer, S.; Zheng, T.; Hess, R.; Ostergren, K.; Kierzek, K.; Haworth, J.; Knutson, N.; Junker, K.; et al. Evaluation of the toxicity of concentrated barley beta-glucan in a 28-day feeding study in Wistar rats. *Food Chem. Toxicol.* **2003**, *41*, 477–87.
82. Radenković, M.; Stojanović, M.; Prostran, M. Experimental diabetes induced by alloxan and streptozotocin: The current state of the art. *J. Pharmacol. Toxicol. Methods* **2016**, *78*, 13–31.
83. Furman, B.L. Streptozotocin-Induced Diabetic Models in Mice and Rats. In *Current Protocols in Pharmacology*; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, USA, 2015; Vol. 70, p. 5.47.1-5.47.20.
84. Gheibi, S.; Kashfi, K.; Ghasemi, A. A practical guide for induction of type-2 diabetes in rat: Incorporating a high-fat diet and streptozotocin. *Biomed. Pharmacother.* **2017**, *95*, 605–613.
85. Rocha, I.R.C.; Ciena, A.P.; Rosa, A.S.; Martins, D.O.; Chacur, M. Photobiostimulation reverses allodynia and peripheral nerve damage in streptozotocin-induced type 1 diabetes. *Lasers Med. Sci.* **2017**, *32*, 495–501.
86. Nath, S.; Ghosh, S.K.; Choudhury, Y. A murine model of type 2 diabetes mellitus developed using a combination of high fat diet and multiple low doses of streptozotocin treatment mimics the metabolic characteristics of type 2 diabetes

- mellitus in humans. *J. Pharmacol. Toxicol. Methods* **2017**, *84*, 20–30.
87. Tay, Y.-C.; Wang, Y.; Kairaitis, L.; Rangan, G.K.; Zhang, C.; Harris, D.C.H. Can murine diabetic nephropathy be separated from superimposed acute renal failure? *Kidney Int.* **2005**, *68*, 391–398.

TABELAS

Tabela 1. Doses de BG administradas por gavagem em animais com DM induzido por estreptozotocina (70 mg/kg)

Grupos	N*	Tratamento**
Ômega 3	7	Gavagem 1000 mg/kg/dia de X
0 mg	7	Gavagem Solução salina
10 mg	7	Gavagem 10 mg/Kg/dia de BG
20 mg	7	Gavagem 20 mg/Kg/dia de BG
40 mg	7	Gavagem 40 mg/Kg/dia de BG

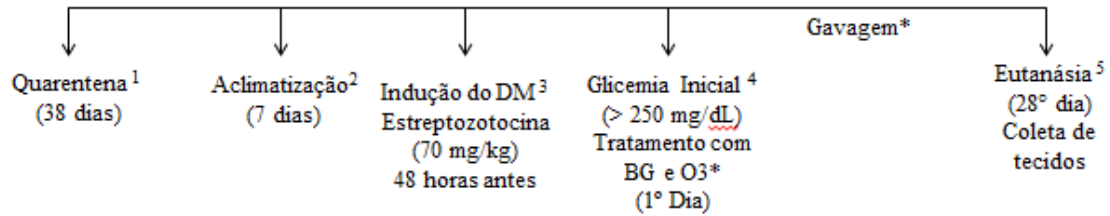
*número de animais **gavagem

Tabela 2. Escores histopatológicos de pâncreas de ratos diabéticos induzidos por estreptozotocina (70 mg/kg) e tratados com diferentes doses de β -Glucano de levedura

Tratamento	Escore de redução do números de células das ilhotas pancreáticas				
	Normal	Leve	Moderado	Grave	
	(-)	(+)	(++)	(+++)	
Ômega 3	0	3	3	1	*
0 mg	0	5	2	0	*
10 mg	0	4	2	1	*
20 mg	0	4	2	1	*
40 mg	0	4	3	0	*

*sem diferenças estatísticas significativas entre os grupos pelo teste Kruskal-wallis ($p>0,05$)

FIGURAS



¹ Período de quarentena (os animais foram mantidos em caixas com no máximo 4 animais)

² Período de Aclimatização com os manipuladores

³ Injeção intraperitoneal de 70 mg/kg de estreptozotocina 48 horas antes do início do tratamento

⁴ Confirmação do DM (glicemia > 250 mg/dL) e início do tratamento por gavagem

⁵ Glicemia Final e eutanásia para coleta de sangue e tecidos

Figura 1. Delineamento Experimental ao longo do tempo

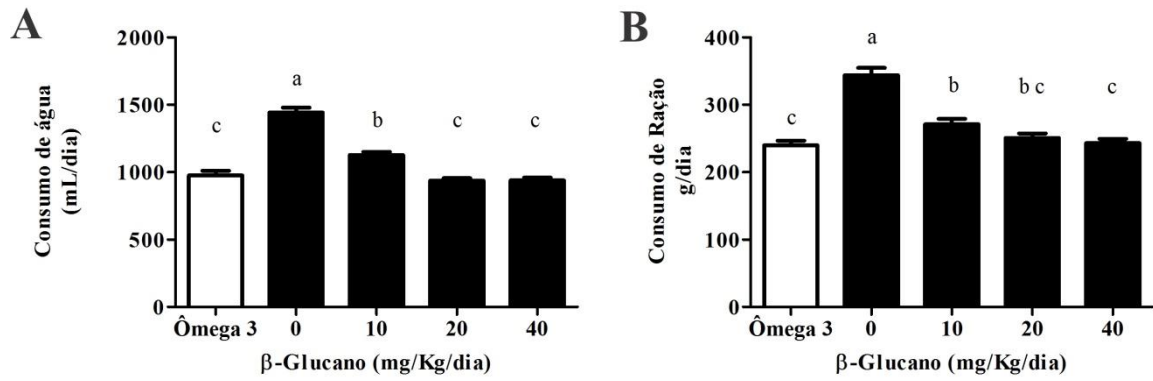


Figura 2. Consumo hídrico e de ração diários de ratos Wistar diabéticos induzidos por injeção intraperitoneal de estreptozotocina (70 mg/kg) e tratados com diferentes doses de β -Glucano de *Saccharomyces cerevisiae* por um período de 28 dias. Letras minúsculas diferentes indicam diferença significativa pelo teste Student Newman Keuls a 5% de probabilidade ($p < 0,05$).

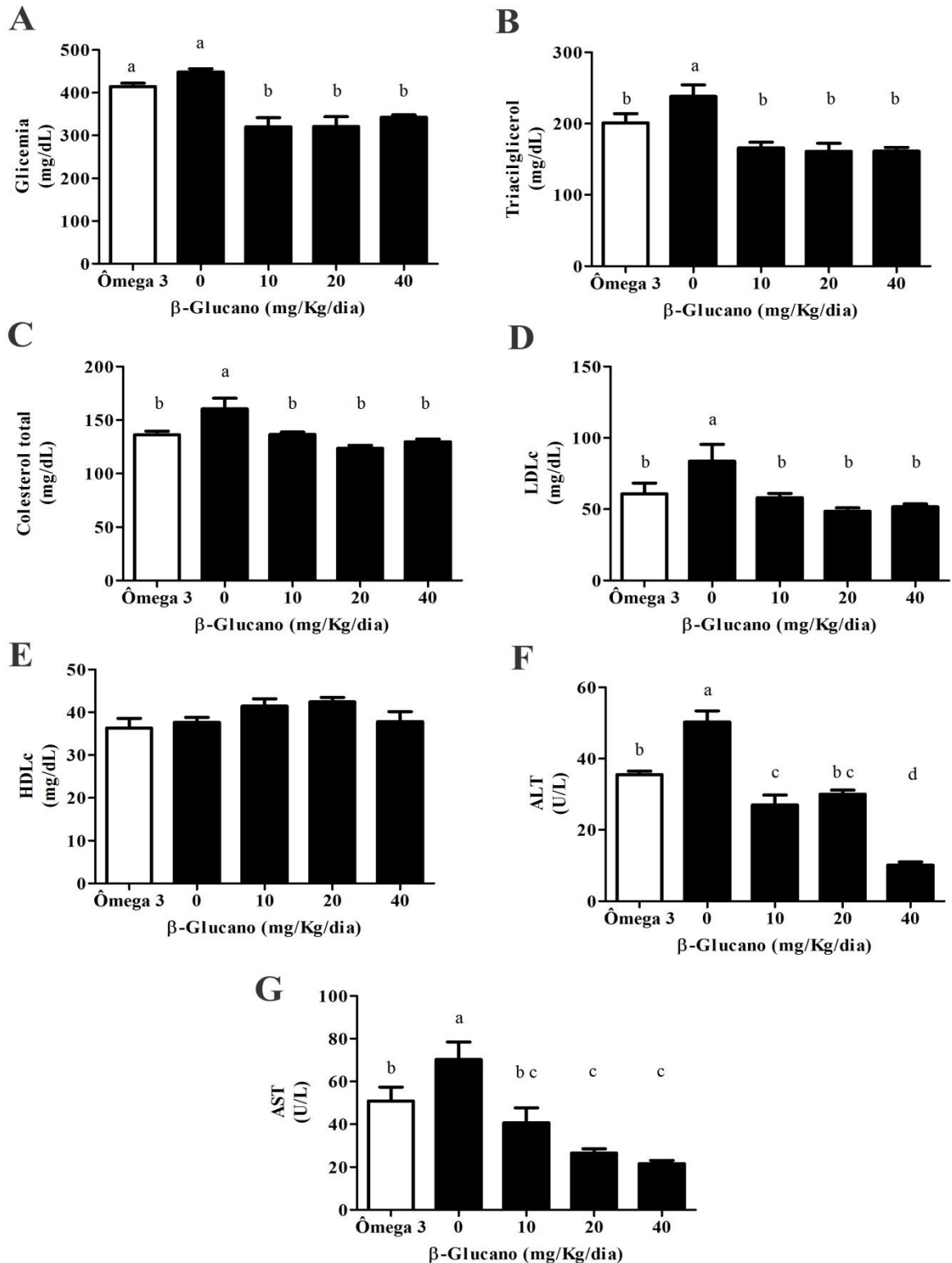


Figura 3. Parâmetros metabólicos de ratos Wistar diabéticos induzidos por injeção intraperitoneal de estreptozotocina (70 mg/kg) e tratados com diferentes doses de β -Glucano de *Saccharomyces cerevisiae* por um período de 28 dias. Letras minúsculas diferentes indicam diferença significativa pelo teste Student Newman Keuls a 5% de probabilidade ($p < 0,05$)

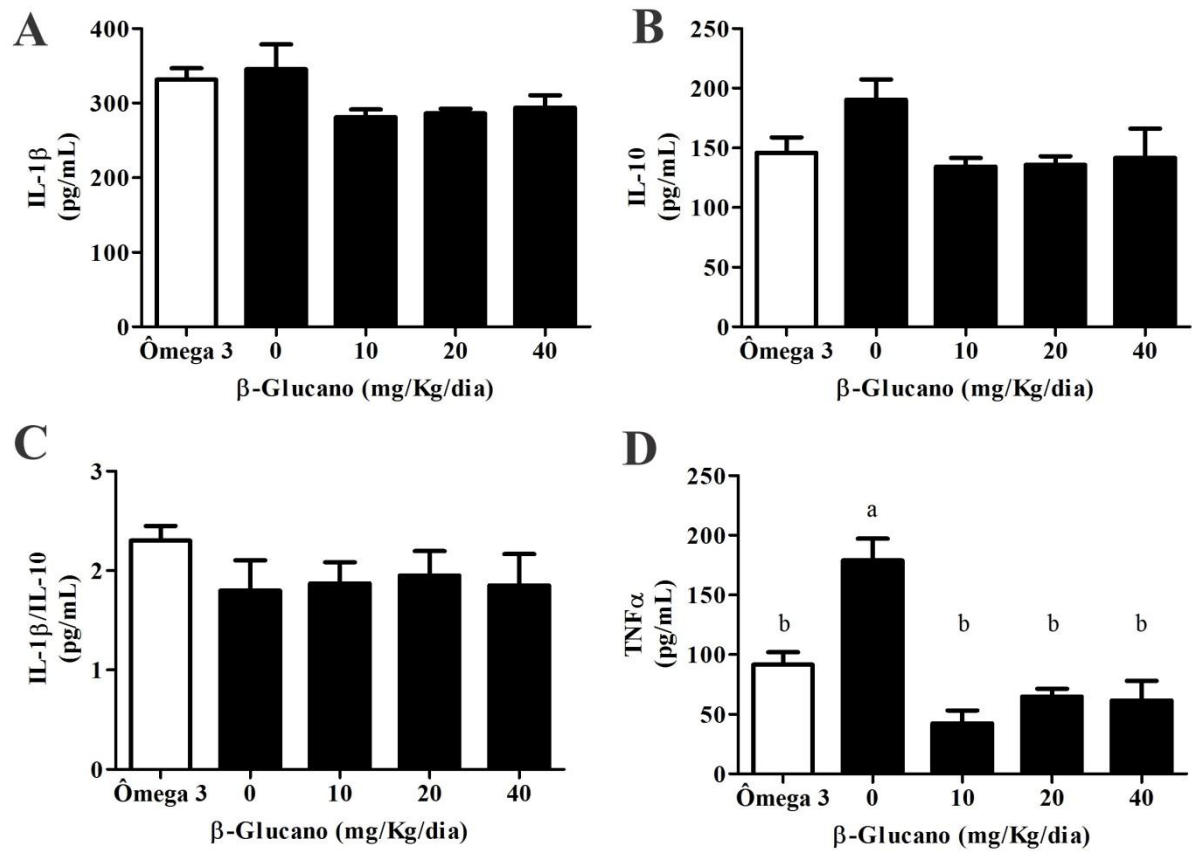


Figura 4. Parâmetros inflamatórios de ratos Wistar diabéticos induzidos por injeção intraperitoneal de estreptozotocina (70 mg/kg) e tratados com diferentes doses de β-Glucano de *Saccharomyces cerevisiae* por um período de 28 dias. Letras minúsculas diferentes indicam diferença significativa pelo teste Student Newman Keuls a 5% de probabilidade ($p < 0,05$)

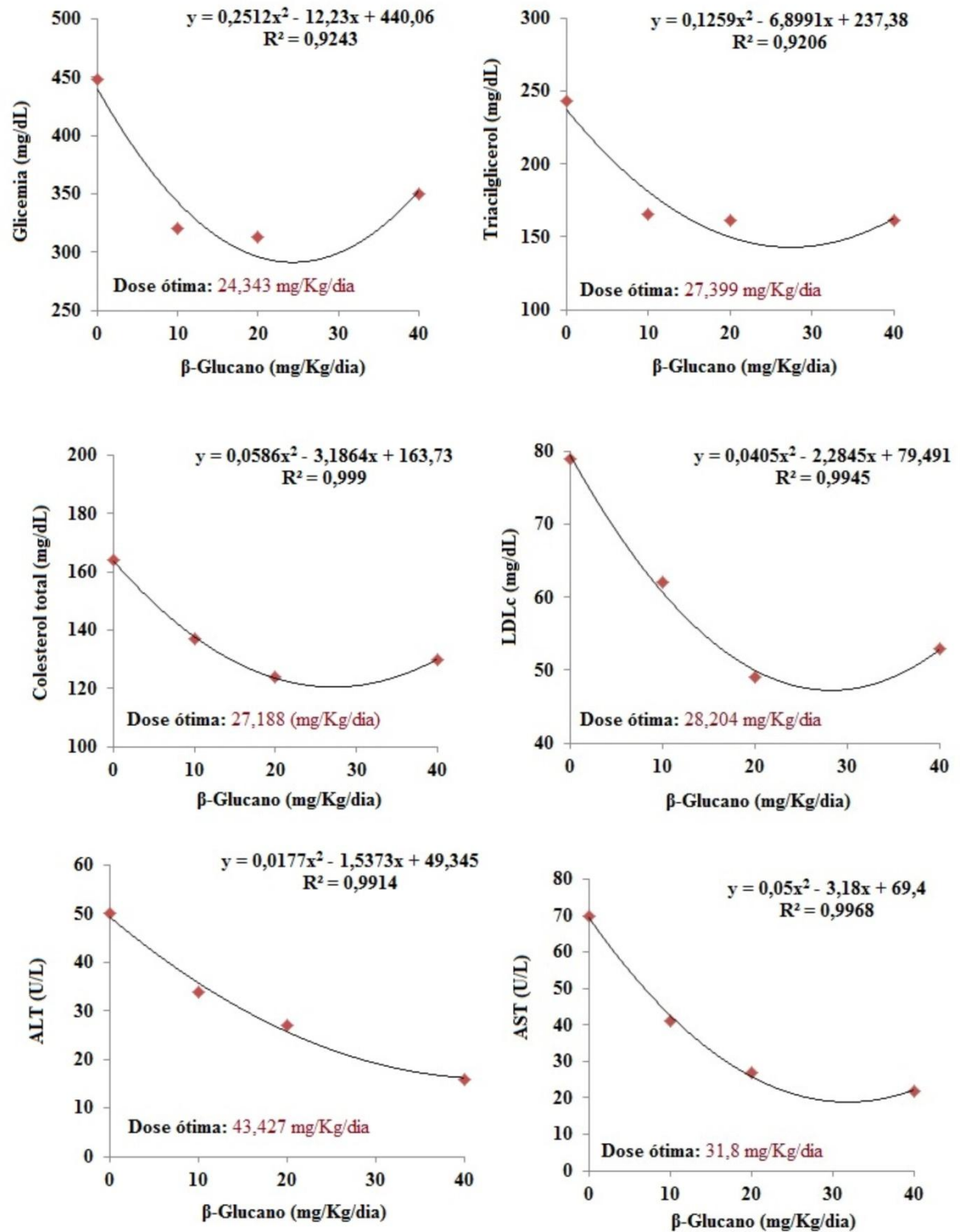


Figura 5. Ajuste do modelo linear de segundo grau de acordo com o coeficiente de determinação R^2 de ratos Wistar diabéticos induzidos por injeção intraperitoneal de estreptozotocina (70 mg/kg) e tratados com diferentes doses de β -Glucano de *Saccharomyces cerevisiae* por um período de 28 dias.

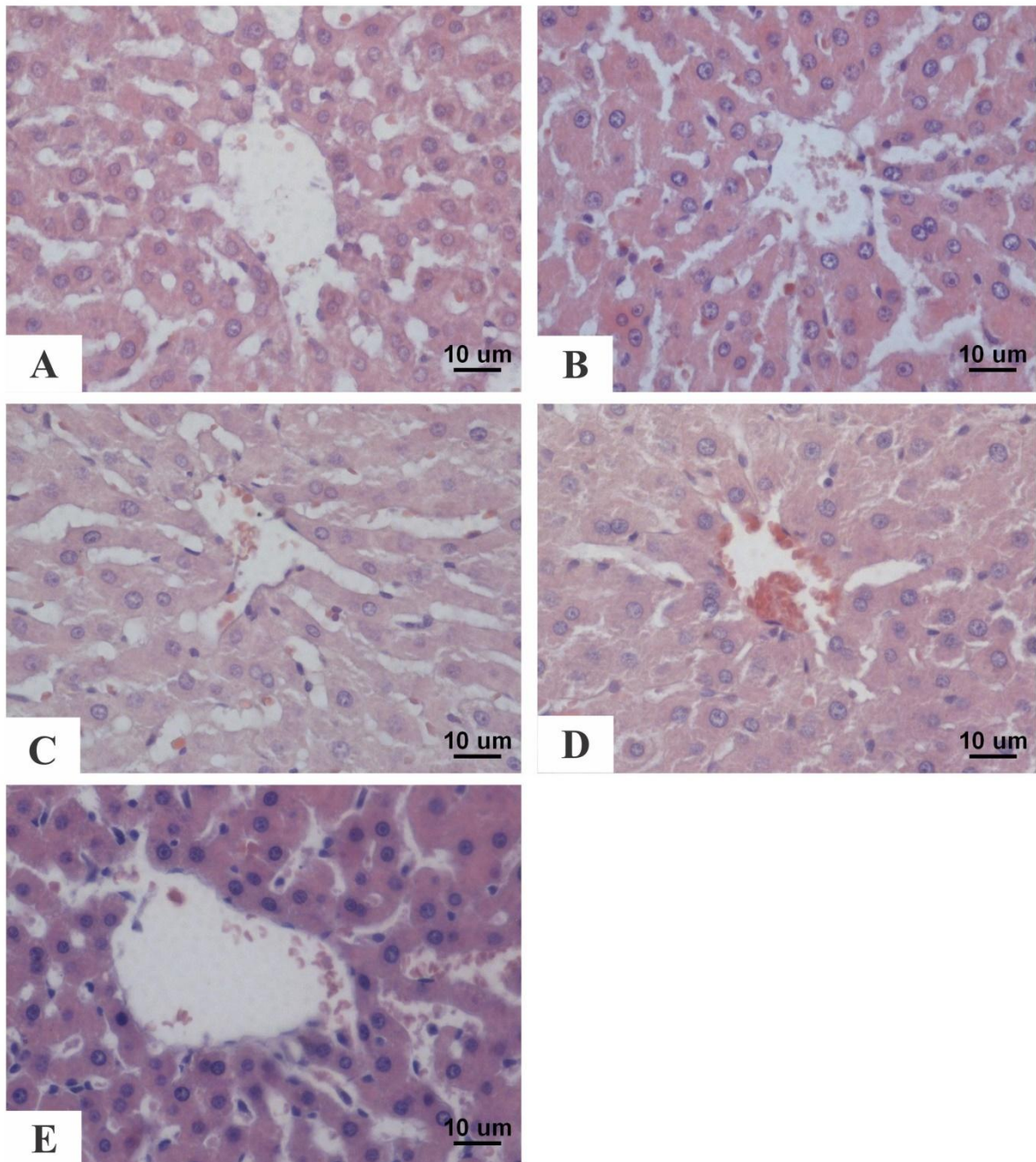


Figura 6. Histologia hepática com coloração por HE (400x) de ratos Wistar diabéticos induzidos por injeção intraperitoneal de estreptozotocina (70 mg/kg) e tratados com diferentes doses de β -Glucano de *Saccharomyces cerevisiae* por um período de 28 dias. A- Controle, B- 0 mg/kg, C- 10 mg/kg, D- 20 mg/kg, E- 40 mg/kg.

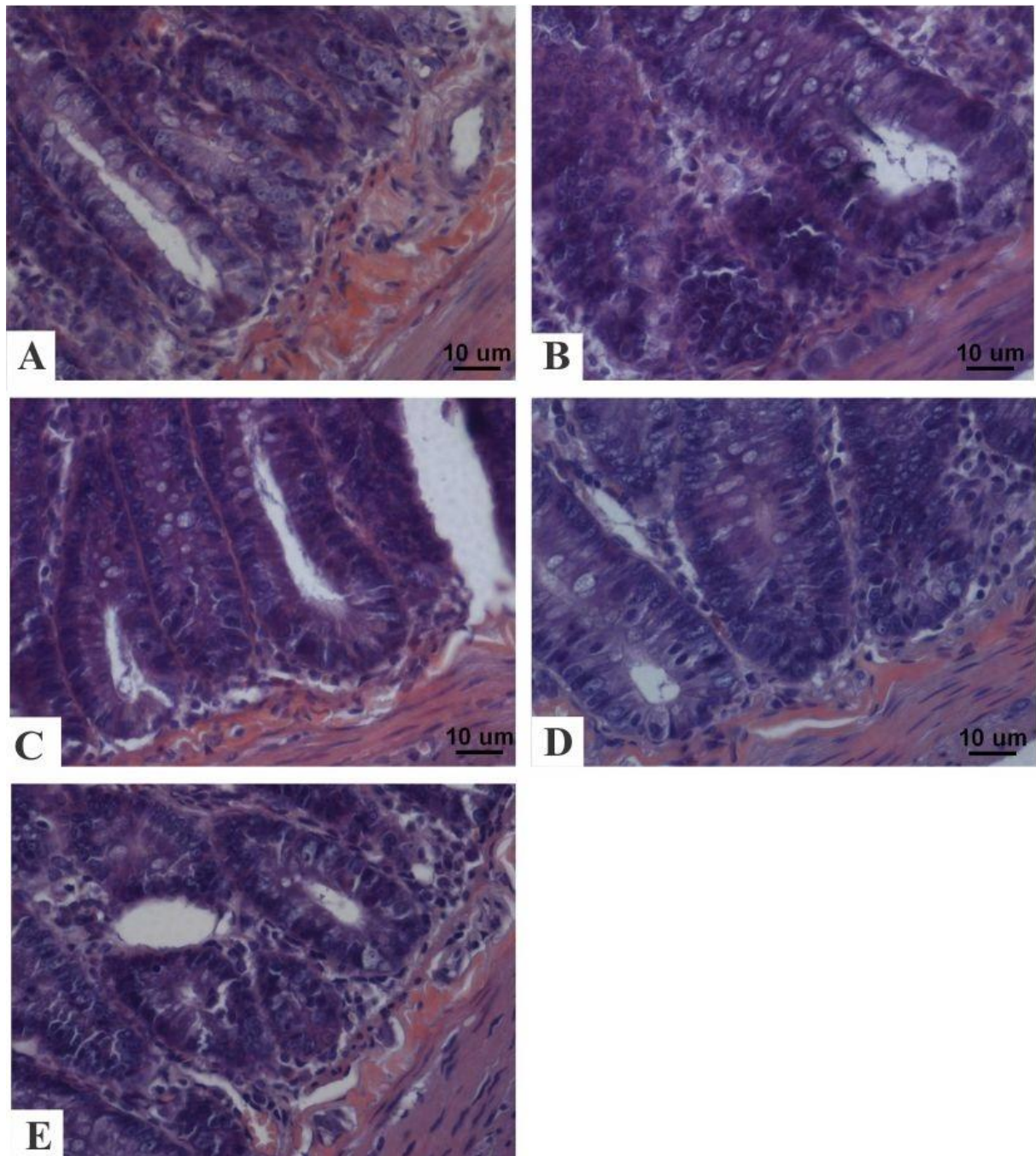


Figura 7. Histologia de submucosa de intestino delgado com coloração por HE (400x) de ratos Wistar diabéticos induzidos por injeção intraperitoneal de estreptozotocina (70 mg/kg) e tratados com diferentes doses de β -Glucano de *Saccharomyces cerevisiae* por um período de 28 dias. A- Controle, B- 0 mg/kg, C- 10 mg/kg, D- 20 mg/kg, E- 40 mg/kg.

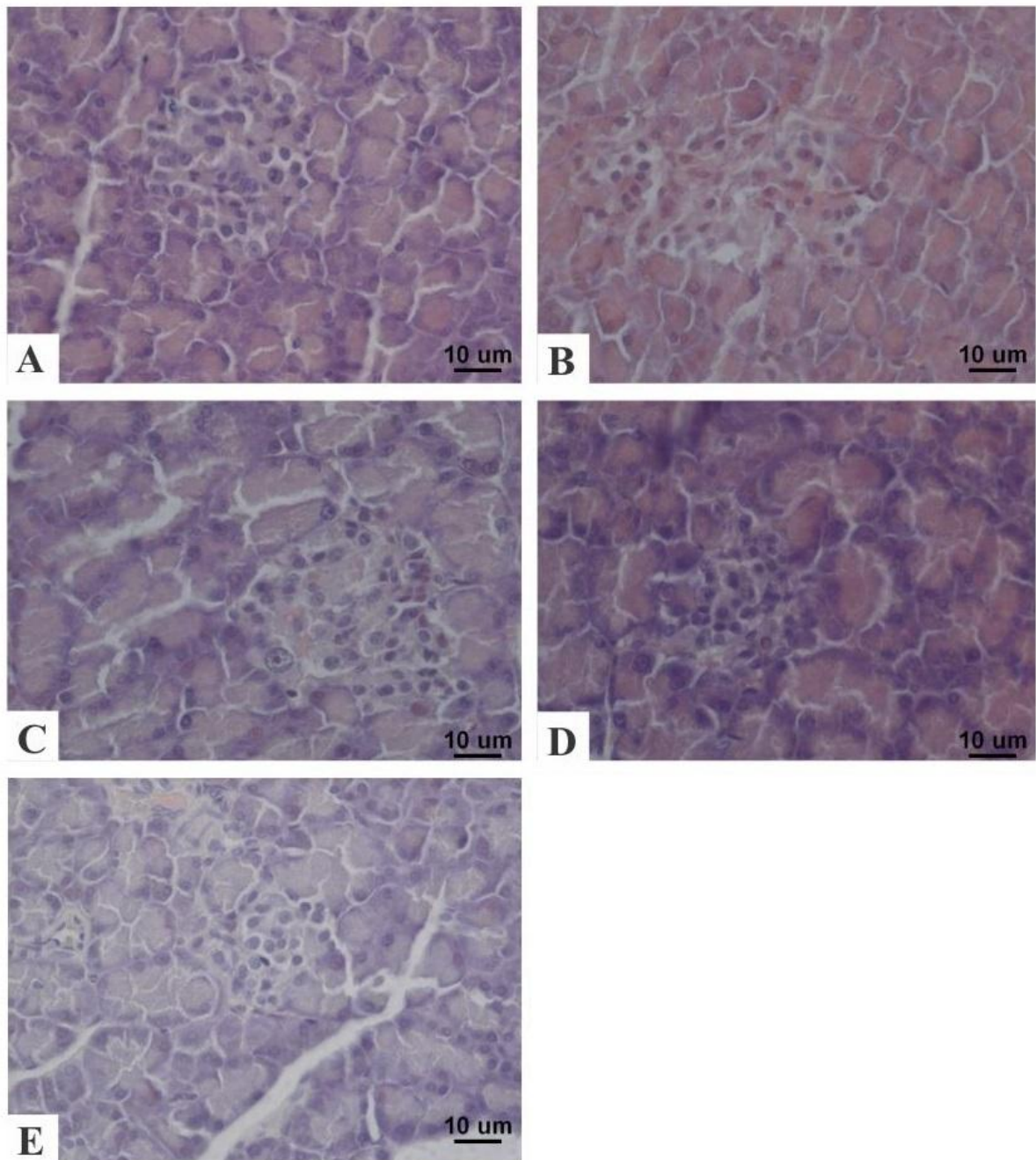


Figura 8. Histopatologia pancreática com coloração por HE (400x) de ratos Wistar diabéticos induzidos por injeção intraperitoneal de estreptozotocina (70 mg/kg) e tratados com diferentes doses de β -Glucano de *Saccharomyces cerevisiae* por um período de 28 dias. A- Controle, B- 0 mg/kg, C- 10 mg/kg, D- 20 mg/kg, E- 40 mg/kg.

ANEXO A- FORMULÁRIO DE APROVAÇÃO DA COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA) DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE LAVRAS

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE LAVRAS
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA**

COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS

Cx.P.3037 - Lavras – MG – 37200-000 – (35) 3829-5182 cba@nintec.ufla.br

ATESTADO DE APROVAÇÃO PROVISÓRIO

(o certificado definitivo será concedido após o cumprimento de todos os critérios exigidos pela Orientação Técnica nº 5, de 27 de abril de 2015, do CONCEA/MCTI)

Atestamos que a proposta intitulada "Níveis de β -glucano no controle do diabetes *mellitus* e artrite reumatoide", protocolo nº 082/17, sob a responsabilidade de Luciano José Pereira, Viviam de Oliveira Silva, Natália Oliveira de Moura, Andressa Naira de Jesus Pereira e Janina de Sales Guilarducci, que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto homem), para fins de ensino e/ou pesquisa científica, encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas edificadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), do Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação (MCTI), e foi aprovada pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA) da Pró-Reitoria de Pesquisa/UFLA, em reunião de 14/03/2018, podendo ser iniciada a realização da sua parte experimental.

Vigência da autorização: de 10/04/2018 a 10/12/2019

Finalidade: () Ensino (x) Pesquisa Científica

Espécie/linhagem/raça: Camundongo isogênico / DBA/1J e Rato heterogênico / Wistar


Número de animais aprovados: 96

Peso/Idade: Camundongo isogênico: 19 g / 42 dias; Rato heterogênico: 180-210g / 42 dias

Sexo: macho

Origem dos animais: aguardando documentação

Lavras, 14 de março de 2018.



Prof. Juliano Vogas Peixoto
Presidente da Comissão de Ética no Uso de Animais CEUA

Universidade Federal de Lavras
Pró-Reitoria de Pesquisa /Comissões Permanentes
Campus Universitário -
Caixa Postal 3037 / CEP 37200 000 – Lavras, MG - Brasil
Tel.: +55 (35) 3829 5182
cba@nintec.ufla.br - www.prp.ufla.br