



MARCELO MARTINS CANAAN

**INGESTÃO DE BETAGLUCANAS DE LEVEDURA NO
CONTROLE DA MASSA CORPÓREA DE ROEDORES
OBESOS E NÃO OBESOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DE
ESTUDOS PRÉ-CLÍNICOS**

**LAVRAS – MG
2021**

MARCELO MARTINS CANAAN

**INGESTÃO DE BETAGLUCANAS DE LEVEDURA NO CONTROLE DA MASSA
CORPÓREA DE ROEDORES OBESOS E NÃO OBESOS: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA DE ESTUDOS PRÉ-CLÍNICOS**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Lavras, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, área de concentração em Ciências da Saúde, para a obtenção do título de Mestre.

Prof. Dr. Luciano José Pereira
Orientador

**LAVRAS - MG
2021**

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

Canaan, Marcelo Martins.

Ingestão de betaglucanas de levedura no controle da massa corpórea de roedores obesos e não obesos: uma revisão sistemática de estudos pré-clínicos / Marcelo Martins Canaan. – 2021.

80 p. : il.

Orientador: Luciano José Pereira

Dissertação (Mestrado acadêmico) - Universidade Federal de Lavras, 2021.

Bibliografia.

1. Fungos. 2. Leveduras. 3. Betaglucanas. I. Pereira, Luciano José. II. Título.

DEDICO ESTE TRABALHO

*A Deus,
Pai de infinita bondade, que me fortaleceu
durante esta exitosa jornada.
E à minha família, testemunha ocular de todo
o esforço empreendido.*

AGRADECIMENTOS

Inicialmente, a Deus e ao mundo espiritual pela vida, saúde e oportunidade de aprendizado e evolução constantes. Os meandros da vida acadêmica eventualmente são muito curvos e o esforço que permeia os trabalhos é desgastante. Sem apoio do plano espiritual, tenho certeza de que não teria chegado até aqui.

Meus eternos agradecimentos aos meus pais, Joaquim e Aparecida (*in memoriam*), recém-partidos, pelas oportunidades de estudo e trabalho que até o momento usufruí. Foram muitos anos de ensinamentos e estímulo constante ao aprendizado. A presença de vocês me fortalece e acompanha. Obrigado por tudo!

Meu agradecimento especial à minha família: ao meu Amor Juliana e a meus filhotes Danton e Jolie. A Juliana foi minha grande parceira nesta jornada do Mestrado, quanta superação quanto às dificuldades tivemos que demonstrar. O Danton, com sua voz doce, ao acordar pela manhã, foi o combustível para o ânimo ante os desafios que se apresentaram. A Jolie, minha pequena “Lili”, sua presença iluminou nossa casa e trouxe um pouco de paz e alegria ao meu coração após a partida do vovô Quinca e da vovó Cida.

O apoio na execução e a compreensão de meus irmãos, Joaquim Júnior, Ana Maria e João Paulo e aos meus sobrinhos(as) e cunhados(as), com as restrições que este período me impôs. Obrigado por entenderem a necessidade de dedicação nesta fase tão desafiadora da minha carreira!

Gostaria de deixar aqui registrada a importante participação e colaboração de minha sogra, Dona Nadir, para apoiar com as crianças e amparar nos momentos em que precisei estar concentrado para o bom desenvolvimento deste trabalho. E a participação de nossa colaboradora, Maria Aparecida de Assis (“Cidinha”), que tantas vezes esteve cuidando de meus filhos para que eu pudesse me dedicar à execução deste trabalho. Sem vocês, meu trabalho não poderia ter sido executado!

Um agradecimento especial ao meu orientador, Professor Dr. Luciano José Pereira, por ter acompanhado minha jornada desde o começo e ter fornecido as principais informações e estratégias para que este trabalho fosse frutífero. Foram muitos desafios, em meio à pandemia de Covid-19, os quais graças a Deus e a muito trabalho conseguimos executar e superar. A execução de uma revisão sistemática envolve muito trabalho, idas e vindas, enfim, conseguimos! Olhando para trás, percebo a diferença abissal entre o discente que iniciou o Mestrado e este que o termina.

Ao Professores Eric Francelino Andrade e Michel Cardoso de Ângelis Pereira pelas nobres sugestões e generoso apoio durante a pesquisa e a escrita do artigo.

Aos professores do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da UFLA pelos ensinamentos, conversas e estímulo ao aprimoramento. E aos colaboradores do nosso programa, em especial, à querida secretária do nosso Programa de Pós-graduação, Luciana, pelo auxílio em tantos e diferentes momentos.

Aos meus familiares, principalmente aos meus tios, meus professores e conterrâneos, os quais sempre acreditaram no potencial dos “filhos do Quinca e da Aparecida”. Espero corresponder à altura à sua expectativa.

Aos meus amigos, meu agradecimento pela escuta e apoio. Sempre me incentivando!

Às secretárias e equipe dos locais onde trabalho, por todo o auxílio e estímulo empenhado em prol da execução dos trabalhos. Obrigado pela compreensão e ajuda que recebi.

Aos meus pacientes pela confiança no meu trabalho e pelo estímulo na busca do conhecimento.

Seguirei firme na jornada da Ciência!

RESUMO GERAL

A obesidade é uma doença crônica não transmissível (DCNTs) de etiologia multifatorial, com alta morbimortalidade e que gera custos significativos para o sistema de saúde. A suplementação dietética com fibras tem sido estudada como uma estratégia promissora no tratamento da obesidade e suas comorbidades. Entre as fibras, destacam-se as betaglucanas (BG), polissacarídeos amplamente distribuídos na parede celular de cereais, gramíneas bem como de fungos e algumas bactérias. As BG provenientes de leveduras têm atividade estabelecida e relevante sobre o sistema imunológico. Porém sua efetividade sobre parâmetros metabólicos ainda é pouco estudada ou controversa. Nesse sentido, a presente revisão sistemática e meta-análise foi realizada para responder à pergunta: O consumo de BG de leveduras pode favorecer a perda de massa corpórea de animais obesos e não obesos? Para responder à essa questão, utilizou-se a estratégia PICO (PICO *question*) em que: avaliaram-se roedores obesos e não obesos (*Population/População*), submetidos à administração oral de BG de leveduras (*Intervention/Intervenção*), em comparação a animais recebendo placebo (*Comparison/Comparação*), em relação a alterações na massa corporal (*Outcome/Desfecho*). Dois revisores independentes pesquisaram seis bases de dados (*PubMed, Scopus, Web of Science, Embase, Science Direct, Scielo*) e a plataforma *Opengrey* até julho de 2021. Este relatório seguiu as diretrizes do PRISMA 2020 (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) e foi registrado no PROSPERO (CRD42021267788). O risco de viés foi determinado pelo protocolo SYRCLE (*Risk of bias tool for animal studies*) e a qualidade metodológica foi avaliada segundo os critérios do ARRIVE (*Animal Research Reporting In Vivo Experiment*). A busca nas bases de dados retornou 2467 artigos, entre os quais 30 artigos foram selecionados, para a avaliação do texto completo, e sete artigos (sendo que um deles avaliou tanto animais obesos como não obesos) permaneceram baseados nos critérios de elegibilidade. Os efeitos da ingestão de BG sobre a massa corpórea foram analisados com base em dois grupos: 1) animais obesos (n = 4 estudos); e 2) animais não obesos (n = 4 estudos). Embora a maioria dos estudos em roedores obesos (75%) tenha indicado uma redução na massa corporal (análise qualitativa), a meta-análise mostrou que tal perda não foi significativa (diferença média -1,35g - IC 95% -5,14; 2,45). Não foram observados efeitos significativos para animais não obesos (qualitativos ou quantitativos). No geral, o risco de viés foi baixo, porém a maioria dos estudos não forneceu informações claras sobre randomização e cegamento. Os escores do ARRIVE mostraram 70% dos domínios classificados como excelentes e 30% como na média. Concluiu-se que a ingestão de BGs de levedura não afetou de forma significativa o peso corporal de animais obesos e não obesos.

Palavras-chave: Fungos. Leveduras. Betaglucanas. Peso corporal. Camundongos. Obesidade. Ratos.

GENERAL ABSTRACT

Obesity is a chronic non-communicable disease (NCDs) of multifactorial etiology, with high morbidity and mortality and that generates significant costs for the health system. Dietary fiber supplementation has been studied as a promising strategy in the treatment of obesity and its comorbidities. Among the fibers, beta-glucans (BG) stand out, polysaccharides widely distributed in the cell wall of cereals, grasses, as well as fungi and some bacteria. BG from microorganisms have established and relevant activity on the immune system. However, its effectiveness on metabolic parameters is still poorly studied or controversial. In this sense, the present systematic review and meta-analysis was carried out to answer the question: Can the consumption of yeast BG favor the loss of body mass in obese and non-obese animals? To answer this question, the PICO strategy (PICO question) was used, in which: obese and non-obese rodents (Population) were evaluated, submitted to oral administration of yeast BG (Intervention) compared to animals receiving placebo (Comparison) in relation to changes in body mass (Outcome). Two independent reviewers searched six databases (PubMed, Scopus, Web of Science, Embase, Science Direct, Scielo) and Opengrey platform until July 2021. This report followed the PRISMA 2020 guidelines (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis) and it was registered at PROSPERO (CRD42021267788). The risk of bias was determined using the SYRCLE protocol (Risk of bias tool for animal studies) and the methodological quality was assessed according to the ARRIVE (Animal Research Reporting *In Vivo* Experiment) criteria. The search in the databases returned 2467 articles. Of these, 30 articles were selected for full text evaluation and seven articles (one of which evaluated both obese and non-obese animals) remained based on eligibility criteria. The effects of BG intake on body weight were analyzed based on two groups: 1) obese animals (n=4 studies); and 2) non-obese animals (n=4 studies). Even though most studies on obese rodents (75%) indicated a reduction in body weight (qualitative analysis), the meta-analysis showed this was not significant (mean difference -1.35g - 95% CI -5.14:2.45). No significant effects were also observed for non-obese animals. Overall, the risk of bias was low, but most studies failed to provide clear information about randomization and blinding. ARRIVE scores showed 70% of the domains classified as excellent and 30% as average. It was concluded that the ingestion of yeast BG barely affect body weight of both obese and non-obese animals.

Keywords: Fungi. Yeast. Beta glucans. Body weight. Mice. Obesity. Rats.

LISTA DE QUADROS

PRIMEIRA PARTE

- Quadro 1 - Classificação da obesidade em adultos de acordo com o IMC e o risco de comorbidades (WHO, 2000).....20
- Quadro 2 - Critérios diagnósticos de síndrome metabólica segundo IDF (IDF, 2005)21

LISTA DE FIGURAS

SEGUNDA PARTE – ARTIGO

- Figure 1.** Flow diagram of the screened articles adapted from the PRISMA statement.....69
- Figure 2.** Forest plot and meta-analysis of BG on body weight of obese and non-obese rodents.....70

LISTA DE TABELAS

SEGUNDA PARTE – ARTIGO

Table 1:	Data extraction of the selected non-obese and obese animal studies.	71
Table 2:	Assessment of risk of bias in included studies.	75
Table 3:	Scores of quality assessment according ARRIVE guidelines of the animal model included studies.	76

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

PRIMEIRA PARTE

AGCC	Ácidos graxos de cadeia curta
AMA	<i>American Medical Association</i>
ARRIVE	Do inglês <i>Animals in Research: Reporting in Vivo Experiments</i>
BEM	Do inglês <i>Evidence based medicine</i>
BG	Betaglucanas
DCNTs	Doenças crônicas não transmissíveis
DM	Diabetes melito
ECR	Ensaio clínico randomizado
EUA	Estados Unidos da América
FDA	Food and Drugs Administration
HCFA	<i>Healthcare Financing Administration</i>
HDL-c	Do inglês <i>High density lipoprotein Cholesterol</i>
IDF	Do inglês <i>International Diabetes Federation</i>
IMC	Índice de massa corpórea
LDL-c	Do inglês <i>Low density lipoprotein Cholesterol</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
RoB	Do inglês <i>Risk of Bias</i>
RS	Revisão sistemática
SYRCLE's	Do inglês <i>Systematic Review Centre for Laboratory Animal Experimentation</i>

SEGUNDA PARTE

ANOVA	Analysis of Variance.
ARRIVE	Animals in Research: Reporting <i>in vivo</i> Experiments
BG	Beta-glucans
BW	body weight
BYG	baker's yeast β -(1 \rightarrow 3)-glucan.
CAMARADES	Collaborative Approach to Meta-Analysis and Review of Animal Data from Experimental Studies
CAPES	Higher Education Personnel Improvement Coordination
CNPq	National Council for Scientific and Technological Development

DANS	Data Achieved and Networked Services
FAPEMIG	Minas Gerais State Research Support Foundation
HFD	high-fat-diet
MeSH	Medical Subject Headings
MET	metformin
OB	obese
PICO	Population Intervention Comparison Outcomes
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
RoB	Risk of bias
SCFA	Short-chain fatty acid
SPF	Specific-pathogen-free
SYRCLE's	Systematic Review Centre for Laboratory Animal Experimentation
YPS	yeast polysaccharide

SUMÁRIO

	PRIMEIRA PARTE	15
1	INTRODUÇÃO	15
2	REFERENCIAL TEÓRICO	18
2.1	Obesidade	18
2.2	Fibras	23
2.2.1	Betaglucanas	24
2.3	Modelos animais	27
3	CONSIDERAÇÕES GERAIS	33
	REFERÊNCIAS	34
	SEGUNDA PARTE – ARTIGO	41
	ARTIGO 1 - Ingestion of yeast beta-glucans and weight loss: a systematic review of pre-clinical studies	41

PRIMEIRA PARTE

1 INTRODUÇÃO

A obesidade é uma doença complexa e multifatorial, com interação de fatores genéticos, metabólicos, imunológicos e ambientais (LEE; SEARS; MARUTHUR, 2020) que determinam um balanço energético positivo e acúmulo de gordura corporal (BLÜHER, 2019). O paradigma de obesidade como doença é recente (KYLE; DHURANDHAR; ALLISON, 2016) e o debate tem sido consideravelmente impulsionado pela associação com comorbidades metabólicas e cardiovasculares (KAHN; HULL; UTZSCHNEIDER, 2006), bem como por reflexões inerentes aos altos custos indiretos ao sistema de saúde (KYLE; DHURANDHAR; ALLISON, 2016; MARTIN, 2018). Adicionalmente, uma grande parcela da população apresenta sobrepeso e encontra-se em risco de progressão para obesidade (BRAY *et al.*, 2018), o que desperta a atenção da comunidade acadêmica para o desenvolvimento estratégico de políticas de saúde voltadas para a prevenção e o tratamento desta condição (JENSEN *et al.*, 2014).

Os dados epidemiológicos relacionados à obesidade são alarmantes. Segundo estimativas da Organização Mundial de Saúde (OMS), em 2016, havia no mundo 1,9 bilhão de indivíduos adultos acima do peso, dos quais 600 milhões estavam obesos. Isso equivale a dizer que, respectivamente, 39% e 13% da população mundial apresentavam sobrepeso e obesidade, sendo esperadas previsões catastróficas para 2030, com 2,16 bilhões de indivíduos com sobrepeso e 1,12 bilhão, com obesidade (WHO, 2021). Nos Estados Unidos (EUA), em 2010, os custos com tratamento do sobrepeso e obesidade atingiram valores alarmantes de US\$315,8 bilhões, correspondendo a 27,5% dos gastos em saúde (CAWLEY *et al.*, 2015), com expectativa de atingirem assustadores US\$861 bilhões em 2030 (WANG *et al.*, 2008).

As Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNTs), tais como obesidade, Diabetes Melito (DM), doenças cardiovasculares e câncer, lideram as causas de mortalidade e incapacidades na maior parte dos países, incluindo o Brasil. Todas apresentam como característica comum o fato de poderem ser, pelo menos em parte, controladas por mudanças no estilo de vida (WHO, 2017). O sedentarismo e o excesso de peso representam gatilhos, para o desenvolvimento das DCNTs, logo mudanças no estilo de vida que proporcionem perda de peso ou controle do ganho de peso impactam diretamente nos indicadores de saúde e na redução dos custos relacionados à doença (JENSEN *et al.*, 2014; WHO, 2017).

Evidências na literatura indicam que a ingestão de fibras alimentares provenientes de cereais apresenta efeito protetor com relação ao desenvolvimento do sobrepeso e da obesidade. A suplementação de fibra solúvel representa uma abordagem viável na manutenção e controle da composição corporal e da glicemia em adultos com sobrepeso e obesidade (THOMPSON *et al.*, 2017). Entre as fibras, destacam-se as BG, as quais exercem efeitos benéficos sobre o funcionamento do trato gastrointestinal e a prevenção da inflamação, desempenhando, desta forma, papel relevante na prevenção de DCNTs (CIECIERSKA *et al.*, 2019). As BG são constituídas de moléculas de glicose conectadas por ligações β -glicosídicas e originam-se de fontes variadas na natureza, como cereais, algas, bactérias, leveduras, apresentando diferenças nos tipos de ligação molecular conforme sua origem (RAHAR *et al.*, 2011; ZHU; DU; XU, 2016). Aquelas que se originam de plantas, como aveia e cevada, apresentam ligações do tipo β -1,3 e β -1,4 (RAHAR *et al.*, 2011) e têm papel claramente estabelecido no controle glicêmico (HOU *et al.*, 2015), na redução do risco cardiovascular (MA *et al.*, 2013) e na redução das concentrações plasmáticas de colesterol (HO *et al.*, 2016a). Já aquelas provenientes de leveduras apresentam ligações do tipo β -1,3 e β -1,6 (RAHAR *et al.*, 2011) e têm sido extensivamente estudadas do ponto de vista imunológico, entretanto sua atuação sobre o metabolismo permanece incerta ou controversa (BACHA *et al.*, 2017; VETVICKA; VETVICKOVA, 2009). São escassas as publicações que trazem os efeitos da suplementação dessas últimas sobre parâmetros metabólicos (BACHA *et al.*, 2017), em especial, sobre a massa corporal.

Em doenças crônicas, como a obesidade, a manutenção da perda de massa corporal é uma meta difícil de ser atingida e a maior parte dos pacientes recupera o peso, em especial, quando o tratamento é interrompido (BRAY *et al.*, 2018; SOLEYMANI; DANIEL; GARVEY, 2016). Apesar de resultados conflitantes na literatura (CUGNET-ANCEAU *et al.*, 2010), existem também evidências de efeitos benéficos das BG de leveduras sobre a glicemia (BABÍČEK *et al.*, 2007; DE ARAUJO *et al.*, 2017; LO *et al.*, 2006) e o perfil lipídico (GUILARDUCCI *et al.*, 2020; NICOLSI *et al.*, 1999; VETVICKA; VETVICKOVA, 2009). O mecanismo proposto para explicar esses efeitos é a formação de um gel que funciona como barreira, reduzindo a absorção de glicose e lipídios, (REYNA *et al.*, 2003). É também descrita a hipótese de que a camada de gel formada pelas fibras gere um possível atraso na ação de enzimas digestivas sobre o amido, fato que poderia determinar redução na absorção de carboidratos e, conseqüentemente, redução na glicemia (BATTILANA *et al.*, 2001) e do ganho de massa. Discutem-se ainda modificações na microbiota intestinal induzida pelas BG.

Os mecanismos pelas quais as BG modulam a população microbiana intestinal ainda permanecem em debate (MUTHURAMALINGAM; KIM; CHO, 2021).

O conceito de Medicina Baseada em Evidências (MBE) foi introduzido em 1992 por Gordon Guyatt na *McMaster University*, indicando a necessidade de uma análise pormenorizada, abrangente e sistemática para a resolução de perguntas clínicas. A ideia era reduzir aspectos subjetivos com ênfase para a determinação da melhor evidência disponível antes da tomada de decisões pelos profissionais de saúde (AGUIRRE-RAYA *et al.*, 2016; GUYATT, 1992). Nesse contexto, revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados correspondem ao melhor tipo de evidência que se pode alcançar. Porém revisões sistemáticas e meta-análises de dados de animais são também ferramentas importantes, para condensar evidências, em amostras homogêneas e controladas, para prever potenciais aplicações clínicas. Esses estudos são conduzidos, para explorar a heterogeneidade, para gerar novas hipóteses sobre fisiopatologia e tratamento, para projetar novas modalidades de ensaios clínicos e para testar a eficácia e a segurança das várias intervenções (BAHADORAN *et al.*, 2020).

De posse desse novo conceito, os sistemas de saúde são convocados a realizar uma análise abrangente e entrelaçada da obesidade e suas consequências, buscando alternativas preventivas e terapêuticas que possam reduzir e/ou controlar o ganho de massa corpórea, impactando, assim, na qualidade de vida das populações. Neste cenário, mudanças de estilo de vida, como prática de atividade física e intervenções dietéticas baseadas em evidência, despontam como estratégias relevantes e de amplo alcance, visando ao melhor controle dos fatores de risco sob necessidade de ajuste. Diante da carência de medicamentos e suplementos no tratamento da obesidade e, por se tratar de um suplemento com excelente tolerabilidade e possibilidade de uso por grandes populações, torna-se imperativo esclarecer se há e quais são os efeitos da ingestão de BG de levedura sobre a massa corporal.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Obesidade

A obesidade é uma doença complexa, cujo mecanismo multifatorial subjacente envolve fatores genéticos, metabólicos, imunológicos e ambientais (LEE; SEARS; MARUTHUR, 2020). Resulta de um balanço energético positivo, com favorecimento ao acúmulo de gordura (BLÜHER, 2019). A fisiopatologia da obesidade encontra-se substancialmente associada a doenças metabólicas, cardiovasculares e neoplásicas (KAHN; HULL; UTZSCHNEIDER, 2006) e constitui um problema crescente de saúde pública mundial em função do aumento dos custos e da morbimortalidade associados (NG *et al.*, 2014; SAAB; SALVATORE, 2015). Mudanças no estilo de vida, como prática regular de atividade física e intervenções dietéticas, constituem importantes estratégias preventivas e terapêuticas, para promover perda de massa, bem como redução do risco de doenças cardiovascular e DM tipo 2 (JENSEN *et al.*, 2014).

De acordo com relato publicado pela OMS, o número de pessoas obesas quase triplicou desde 1975 e, em 2016, 1,9 bilhão de indivíduos adultos apresentavam sobrepeso, dos quais mais de 600 milhões estavam obesos, representando, respectivamente, 39% e 13% da população mundial (WHO, 2021). A expectativa para 2030 é que esses números atinjam níveis alarmantes, com 2,16 bilhões de adultos com sobrepeso e 1,12 bilhão com obesidade (KELLY *et al.*, 2008) e 2,8 milhões de pessoas morrem por ano pelo fato de apresentarem sobrepeso ou obesidade (WHO, 2021).

A obesidade tem sido notada como um problema de saúde relevante apenas nos últimos 50 anos, quando passou a atingir níveis pandêmicos (BLÜHER, 2019). Em 1977, a *Healthcare Financing Administration* (HCFA) concluiu que a obesidade não era uma doença, negando cobertura pelos planos de saúde. O reconhecimento pleno de obesidade, como doença nos Estados Unidos (EUA), somente veio muito recente, em 2013, quando, ao longo de três décadas de debate, a *American Medical Association* (AMA) reconheceu o impacto sobre a saúde geral da população, impulsionada pela expectativa de custos e benefícios (KYLE; DHURANDHAR; ALLISON, 2016). A associação existente entre obesidade e risco de comorbidades contribui para o alto custo relacionado à doença. Reporta-se que os gastos anuais relacionados à obesidade/sobrepeso superaram U\$315,8 bilhões em 2010, respondendo por 27,5% dos gastos em saúde nos EUA (CAWLEY *et al.*, 2015) e a expectativa é que, em 2030, os custos devam chegar a U\$861 bilhões em 2030 (WANG *et al.*, 2008).

As Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT), tais como doenças cardiovasculares, diabetes melito e câncer, são responsáveis por mais de 70% das mortes precoces, liderando as causas de mortalidade e incapacidade prematura. Elas apresentam como ponto comum o fato de poderem ser modificadas por alterações no estilo de vida, como suspensão do tabagismo, do consumo danoso de álcool, pela prática de exercícios físicos regulares e por melhorias no planejamento alimentar (WHO, 2017).

A obesidade representa um estado inflamatório subclínico (metainflamação), no qual as células adiposas liberam citocinas, mediadores hormonais e metabólicos, gerando um ambiente pró-inflamatório com potencial dano a diversos órgãos como artérias, coração, fígado, músculo e pâncreas (BRAY; KIM; WILDING, 2017). A microbiota intestinal representa um importante elo entre dieta, obesidade e DCNTs, uma vez que padrões alimentares ocidentais, contendo grandes quantidades de alimentos processados, podem gerar desequilíbrio no microbioma intestinal e gerar consequências metabólicas desfavoráveis na saúde do indivíduo (MICLOTTE; VAN DE WIELE, 2020). O excesso de peso representa o gatilho, para desencadear grande parte dessas doenças, tendo em vista a complexa e imbricada resistência insulínica nos processos fisiopatológicos que levam a essas doenças (DESPRÉS; LEMIEUX, 2006). A obesidade aumenta substancialmente o risco de ocorrência de doenças metabólicas (diabetes melito tipo 2, doença hepática gordurosa não alcoólica), doenças cardiovasculares (hipertensão arterial, infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral), alguns tipos de câncer e diversas outras doenças (BLÜHER, 2019; JENSEN *et al.*, 2014). Portanto prevenir e tratar a obesidade é uma forma indireta de prevenir as consequências e reduzir os custos para os sistemas de saúde (MARTIN, 2018).

O Índice de Massa Corporal (IMC), calculado pela fórmula $IMC = \text{peso(Kg)} / \text{altura(m}^2\text{)}$ é o método mais utilizado, para a avaliação da adiposidade corporal por meio do qual a obesidade é estratificada em diversos níveis, tendo em vista os riscos associados. É um método simples, prático e sem custo, todavia não isento de falhas (ENGIN, 2017). Ele representa um bom indicador, mas não é totalmente correlacionado com a gordura corporal, podendo haver diferenças na composição corporal em função de sexo, idade, etnia, nível de atividade física, entre outros. Além disso, não reflete a distribuição de gordura corporal (visceral x subcutânea) e não distingue massa gordurosa de massa magra. A combinação de massa corporal e distribuição de gordura é, provavelmente, a melhor opção para preencher a necessidade de avaliação clínica, mas é importante salientar que, a princípio, não há avaliação perfeita para sobrepeso e obesidade, a qual pode variar de acordo com fatores étnicos e genéticos (ABESO, 2016).

Na população brasileira, tem-se utilizado a classificação de sobrepeso e obesidade proposta pela OMS, a qual é baseada em padrões internacionais desenvolvidas para adultos descendentes de europeus (QUADRO 1) (WHO, 2000). O ponto de corte para adultos baseia-se na associação entre IMC e doenças crônicas ou mortalidade. Considerando-se indivíduos idosos, definidos no Brasil como aqueles com 60 anos ou mais, propõe-se que o IMC normal varia de >22 a <27 kg/m² pela diminuição de massa magra e maior risco de sarcopenia (ABESO, 2016).

Quadro 1 - Classificação da obesidade em adultos de acordo com o IMC e o risco de comorbidades (WHO, 2000).

IMC (Kg/m²)	Classificação	Grau	Risco de comorbidades
<18,5	Magro ou baixo peso	-	Normal ou elevado
18,5-24,9	Normal ou eutrófico	-	Normal
25-29,9	Sobrepeso	-	Pouco elevado
30-34,9	Obesidade	I	Elevado
30-39,9	Obesidade	II	Muito elevado
$\geq 40,0$	Obesidade grave	III	Significativamente elevado

No caso de países asiáticos, os pontos de corte adotados são diferentes: IMC $< 18,5$ kg/m² para baixo peso; 18,5-22,9 para peso normal com risco aceitável, embora crescente; entre 23 e 27,5 para maior risco (o correspondente a sobrepeso); e $> 27,5$ para alto risco (LAU; QUADREL; HARTMAN, 1990). Também existem gráficos de IMC padronizados para faixa etária pediátrica, visto que, em crianças, em função da variabilidade frequente nos parâmetros peso e altura, a aplicação direta do IMC não constitui uma ferramenta apropriada (HALPERN et al., 2010).

A obesidade abdominal é a manifestação mais prevalente da síndrome metabólica (DESPRÉS; LEMIEUX, 2006; ENGIN, 2017). A relação circunferência abdominal/quadril (RCQ) foi, inicialmente, a medida mais comum para a avaliação da obesidade central, contudo foi substituída, nas últimas décadas, pela medida da circunferência abdominal que reflete melhor a distribuição de gordura corporal. Recomenda-se medir a circunferência abdominal no ponto médio entre o rebordo costal inferior e a crista ilíaca. A circunferência abdominal vem como forma adicional de avaliação da distribuição de gordura e faz parte dos critérios definidores de síndrome metabólica (ABESO, 2016). A Federação Internacional de Diabetes (IDF) estabelece pontos de corte na circunferência abdominal, no diagnóstico de síndrome metabólica, a qual se caracteriza por risco cardiovascular aumentado. A

circunferência abdominal representa critério obrigatório no diagnóstico e apresentando diferenças conforme a etnia. De acordo com a definição da IDF, para uma pessoa ser classificada como portadora de síndrome metabólica, ela deve apresentar obesidade central (definida pela circunferência da cintura e adaptada para valores étnicos específicos), acompanhada de pelo menos dois critérios adicionais, conforme apresentado no Quadro 2 (IDF, 2005).

Quadro 2 - Critérios diagnósticos de síndrome metabólica segundo IDF (IDF, 2005).

Critério obrigatório	Mais 2 de 4 critérios
Obesidade visceral (circunferência abdominal); medidas de circunferência abdominal (em cm) conforme a etnia para H e M: . Europeus: ≥ 94 cm (H); ≥ 80 cm (M); . Sul-africanos, Mediterrâneo Ocidental e Oriente Médio: idem a europeus; . Sul-asiáticos e Chineses: ≥ 90 cm (H); ≥ 80 cm (M); . Japoneses: ≥ 90 cm (H); ≥ 85 cm (M); . Sul-americanos e América Central: usar padrão sul-asiático; . Africanos sub-saarianos: usar dados de europeus.	Triglicérides ≥ 150 mg/dl ou tratamento;
	HDL < 40 mg/dl (H); < 50 mg/dl (M);
	PAs ≥ 130 ou PAd ≥ 85 mmHg ou tratamento;
	Glicemia de jejum ≥ 100 mg/dl ou diagnóstico prévio de diabetes;
	(Se glicemia > 99 mg/dl, o teste de tolerância à glicose é recomendado, mas não necessário para diagnóstico da síndrome metabólica).

PAs: pressão arterial sistólica; PAd: pressão arterial diastólica; H: homens; M: mulheres.

Fonte: *International Diabetes Federation*.

O aumento epidêmico da obesidade subsidiou o debate atual sobre sua classificação como doença, em vez de ser tratada apenas uma condição médica ou fator de risco para outras doenças (CONWAY; RENE, 2004). Anteriormente considerada um atributo de saúde e beleza, nas últimas décadas, um novo paradigma se sobrepôs, passando a obesidade a ser considerada prejudicial, fato refletido nas artes, literatura e opinião médica em função dos reconhecidos malefícios à saúde (EKNOYAN, 2006). Contudo os pacientes obesos ainda são, muitas vezes, estigmatizados por outras pessoas e até mesmo por profissionais de saúde, os quais aumentam a responsabilidade pessoal do obeso e julgam de forma equivocada a obesidade como uma escolha de estilo de vida (HALPERN; MANCINI, 2021).

O tratamento da obesidade está indicado para indivíduos com IMC ≥ 30 Kg/m² (obesidade grau 1), ou ≥ 27 Kg/m² (sobrepeso) e pelo menos mais uma comorbidade associada. As estratégias incluem intervenções dietéticas, prática de atividade física, uso de medicamentos orais e injetáveis, bem como procedimentos cirúrgicos, como as cirurgias bariátricas, com resultados variáveis (ABESO, 2016; BRAY *et al.*, 2018).

Entre os medicamentos com uso aprovado no Brasil, têm-se: orlistate, sibutramina e liraglutide, com mecanismos de ação variados e destaque para os dois últimos (ABESO, 2016). A sibutramina bloqueia a recaptação de noradrenalina e serotonina e leva à redução da ingestão alimentar (PADWAL; MAJUMDAR, 2007), tendo segurança de uso de até dois anos evidenciada (ARTISS *et al.*, 2006). O liraglutide é um análogo do peptídeo 1 relacionado ao glucagon (GLP-1) e tem ação pleiotrópica, retardando o esvaziamento gástrico, estimulando a produção pancreática de insulina e inibindo a fome em nível hipotalâmico (BRAY *et al.*, 2018; PI-SUNYER *et al.*, 2015). Adicionalmente, podem ser empregados medicamentos *off label* no tratamento da obesidade, ou seja, sem previsão em bula, mas com potencial efeito benéfico para a condição do paciente e cuja indicação deve ser individualizada. Destacam-se entre eles: topiramato, fluoxetina, bupropiona, naltrexona e lisdexanfetamina (ABESO, 2016).

A dificuldade no manejo da obesidade/síndrome metabólica está ligada à sua natureza multifatorial, com interação complexa entre fatores genéticos, ambientais e psicossociais (MONTEIRO; AZEVEDO, 2010; SOLEYMANI; DANIEL; GARVEY, 2016). Todavia a detecção, prevenção e tratamento dos fatores de risco subjacentes da síndrome metabólica impacta diretamente na mortalidade por doenças cardiovasculares (GALASSI; REYNOLDS; HE, 2006). Tem sido inclusive relatado um papel deletério da obesidade na evolução de pacientes com quadro de COVID-19, com risco aumentado de complicações nesses indivíduos (YANG; HU; ZHU, 2021; ZHOU *et al.*, 2021).

A manutenção da perda de massa nem sempre é fácil e a recuperação do peso é esperada na maioria dos pacientes, especialmente, quando o tratamento é interrompido (BRAY *et al.*, 2018). Nesse cenário, tem sido proposto o conceito de “obesidade metabolicamente saudável”, na qual, em geral, há uma perda de peso modesta, mas insuficiente para se atingir valores abaixo de 25 Kg/m², e o risco cardiovascular, apesar de ainda ser elevado, quando comparado ao da população não obesa, é certamente inferior ao de obesos não saudáveis. Sugere-se trabalhar com metas mais realistas de perda de peso que possam motivar os pacientes a efetuarem as transformações necessárias ao objetivo proposto. No entanto a definição de quanto peso precisa ser perdido, para que essa transição ocorra, ainda, está em debate (HALPERN; MANCINI, 2021; STEFAN; HÄRING; SCHULZE, 2018). Nesse sentido, é importante investigar estratégias que sejam efetivas e economicamente acessíveis no tratamento adjuvante da obesidade.

2.2 Fibras

Entre as várias medidas preventivas e de auxílio terapêutico, para pacientes com DCNTs, a principal recomendação é seguir uma alimentação balanceada, rica em fibras, grãos integrais, gorduras mono e poli-insaturadas, vitaminas e minerais, os quais auxiliam na melhora do prognóstico, bem como na melhoria da qualidade de vida (LEY *et al.*, 2014). Em função dos benefícios gerais para a saúde, recomenda-se à população em geral a ingestão de 14g de fibras/1.000 Kcal e, no caso dos diabéticos, pelo menos 25g/dia para mulheres e 38 g/dia para os homens (EVERT *et al.*, 2014).

Fibra dietética é definida como a fração de produtos comestíveis ou seus extratos, ou análogos sintéticos que são resistentes à digestão e à absorção no intestino delgado, apresentando fermentação parcial ou completa no intestino grosso (BRENNAN, 2005). O termo fibra alimentar inclui polissacarídeos, lignina, oligossacarídeos e substâncias associadas de plantas, que promovem benefícios fisiológicos (MARLETT *et al.*, 2002), entre os quais se destacam o efeito laxativo, a modulação na glicemia e a redução do colesterol sérico (BRENNAN, 2005).

As propriedades físicoquímicas das fibras são determinadas pela conformação das cadeias polissacarídicas individuais, bem como da interação entre cadeias polissacarídicas de diferentes fibras com outros componentes dos alimentos. Justamente essas conformações afetam suas características de hidratação e, portanto sua solubilidade. De acordo com a solubilidade em água, a qual define em muitos casos a atividade fisiológica, as fibras são classificadas em dois grupos: solúveis e insolúveis (BRENNAN, 2005). A fermentabilidade e a solubilidade variam amplamente entre os diferentes tipos de fibras dietéticas e essas propriedades permitem a colocação de diferentes tipos de fibras, em uma escala relativa, mas não permitem o delineamento estrito das classes (VERSPREET *et al.*, 2016).

As fibras solúveis sofrem fermentação no intestino delgado e têm a capacidade de formar geis em solução aquosa e aumentar a viscosidade do bolo alimentar, reduzindo a atividade de certas enzimas e influenciando diretamente a taxa de digestão e absorção de nutrientes. Tais características lhes conferem importância na indústria alimentícia, bem como papel relevante no funcionamento do trato digestivo (BRENNAN, 2005; HARRIS; TASMAN-JONES; FERGUSON, 2000). Como exemplos, têm-se pectina, glucanas, gomas, mucilagens e *psyllium* (BROWN *et al.*, 1999; KHAN *et al.*, 2018). Já as fibras insolúveis são não viscosas, têm impacto sobre a formação do bolo fecal e apresentam fermentação limitada. Agem primordialmente no cólon e reduzem o tempo de trânsito do bolo alimentar, além de

contribuir para o volume fecal. Podem ser encontradas em farelo de trigo, cereais integrais, tubérculos e hortaliças (CATALANI *et al.*, 2003). Como exemplos, têm-se celulose, hemicelulose e lignina (LUPTON *et al.*, 2001). Um fato importante é que as fibras podem carrear parte do amido, que naturalmente seria degradado, no intestino delgado até o intestino grosso, onde bactérias realizam a fermentação e geram produtos como os Ácidos Graxos de Cadeia Curta (AGCC), designados como acetato, propionato e butirato, os quais podem ser absorvidos e metabolizados (CUMMINGS; MACFARLANE, 1997; HARRIS; TASMAN-JONES; FERGUSON, 2000).

Efeitos das fibras como formação do bolo fecal, redução na excursão glicêmica pós-prandial e redução nos níveis de colesterol plasmático estão plenamente estabelecidos, enquanto outros, como melhora na integridade da barreira intestinal, resistência contra a colonização por agentes patogênicos, incremento na absorção de minerais e melhora do sistema imune, ainda, não estão totalmente compreendidos (ANDERSON *et al.*, 2009; VERSPREET *et al.*, 2016). Acredita-se que esses efeitos sejam particularmente provocados pelos prebióticos (VERSPREET *et al.*, 2016). Os prebióticos são componentes alimentares não digeríveis capazes de afetar benéficamente a saúde do hospedeiro pela modulação seletiva da microbiota intestinal desse mesmo hospedeiro (GIBSON; ROBERFROID, 1995; MACFARLANE; MACFARLANE; CUMMINGS, 2006).

2.2.1 Betaglucanas

Essa fibra solúvel afeta o metabolismo de forma benéfica e a sua suplementação pode ser uma abordagem viável para melhorar a composição corporal e a glicemia em adultos com excesso de peso (THOMPSON *et al.*, 2017). As BG destacam-se como adjuvantes no tratamento de doenças crônicas como obesidade e DM (BACHA *et al.*, 2017; RAHAR *et al.*, 2011). Suas fontes estão amplamente distribuídas na natureza, podendo ser encontradas em paredes celulares de fungos, leveduras, cereais, algas e bactérias. O tipo de ligação molecular reflete sua capacidade de adsorver água. BG com ligações do tipo β -1,3 e β -1,4 são constituintes das paredes celulares de plantas; já as ligações do tipo β -1,3 e β -1,6 são encontradas em fungos e leveduras (RAHAR *et al.*, 2011). Assim, os grãos de aveia, *Avena sativa* (RAHAR *et al.*, 2011; THOMPSON; OYSTON; WILLIAMSON, 2010) e a parede celular de *Saccharomyces cerevisiae* estão entre as principais fontes de BG (THOMPSON; OYSTON; WILLIAMSON, 2010).

As BG de levedura possuem atividade predominantemente imunomodulatória, enquanto aquelas presentes na estrutura de plantas e bactérias apresentam maior potencial sobre parâmetros metabólicos (KIM *et al.*, 2006; STIER; EBBESKOTTE; GRUENWALD, 2014). As BG são polissacarídeos não amiláceos e aqueles extraídos de levedura têm sido incorporados como substâncias de proteção contra infecções, apresentando efeito potente nas respostas imunes inata e adaptativa. A parede celular de *Saccharomyces cerevisiae* é uma importante fonte de BG, uma vez que mais de 90% do peso seco da parede celular são formados por α -D-mannan e β -D-glucano, sendo este último correspondente a 50-60% do total. Ambos são capazes de interagir com o sistema imune do hospedeiro e exercer papel de modulação (KOGAN; KOCHER, 2007). A ação imunomoduladora das BG ainda não está totalmente compreendida, mas direciona para o tipo de ligação intermolecular, solubilidade em água e peso molecular (KATAOKA *et al.*, 2002; KUBALA *et al.*, 2003). O efeito imunomodulador das BG está relacionado a ações tanto na imunidade humoral, quanto na imunidade celular (KUBALA *et al.*, 2003). Elas participam dos mecanismos de defesa do organismo (KIM *et al.*, 2006) de forma direta pela ativação da resposta imune, via sistema complemento, ou indireta, pela qual sintetizam substâncias transformadas para estimular a migração de leucócitos para o sítio de infecção (COATES; MCCOLL, 2001).

Pesquisas envolvendo parâmetros metabólicos têm concentrado sua atenção na avaliação das BG provenientes de cereais, como aveia e cevada (BACHA *et al.*, 2017). Adicionalmente, tem sido relatada uma redução no risco cardiovascular associado ao consumo de BG (HO *et al.*, 2016b). Em estudo realizado por Andrade e colaboradores, foram verificadas evidências de que a associação entre BG e atividade física reduz a predisposição à aterosclerose e melhora os níveis de lipoproteínas circulantes (redução de colesterol total e LDL-c e aumento de HDL-c) por diminuição da absorção de lipídeos (REYNA *et al.*, 2003).

Apesar de extenso conhecimento sobre o papel das BG de levedura sobre a modulação do sistema imune, seu papel no controle de doenças metabólicas crônicas raramente tem sido investigado. Embora haja resultados conflitantes na literatura (CUGNET-ANCEAU *et al.*, 2010), existem também evidências de efeitos benéficos das BG de leveduras sobre a glicemia (BABÍČEK *et al.*, 2007; LO *et al.*, 2006) e o perfil lipídico (NICOLOSI *et al.*, 1999; VETVICKA; VETVICKOVA, 2009). O mecanismo proposto, para explicar esses efeitos, é a formação de um gel que funciona como barreira, prejudicando a absorção de glicose e lipídios, reduzindo as concentrações desses nutrientes no sangue (REYNA *et al.*, 2003). É também descrita a hipótese de que a camada de gel formada pelas fibras gere um possível atraso na ação de enzimas digestivas sobre o amido, fato que poderia determinar a redução na

absorção de carboidratos e, conseqüentemente, redução na glicemia (BATTILANA *et al.*, 2001).

Aventa-se, também, que um dos possíveis efeitos das BG sobre parâmetros metabólicos se estabelece mediante modificações na microbiota intestinal (SCOTT; DUNCAN; FLINT, 2008). A microbiota intestinal é formada por microrganismos benéficos, patogênicos e neutros (TOPPING; CLIFTON, 2001). Consideradas agentes prebióticos, as BG estimulam seletivamente o crescimento e atividade de cepas específicas de bactérias no cólon. Por favorecerem a multiplicação de bactérias benéficas, elas impactam positivamente a saúde do hospedeiro. É provável que o mecanismo de ação seja mediado por produtos de fermentação de bactérias do intestino, a qual produz ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), que atuam na ativação dos receptores acoplados à proteína G, inibição da desacetilação de histonas, bem como servem de substrato energético (KOH *et al.*, 2016). Além disso, os AGCC acidificam o meio e propiciam a proliferação de determinados microrganismos correspondentes a faixas de pH específicas. As fibras dietéticas, principalmente aquelas com altos níveis de BG, também são capazes de se ligar a ácidos biliares, aumentando sua perda fecal e favorecendo o controle do colesterol (SCOTT; DUNCAN; FLINT, 2008). Drzikova *et al.* verificaram que a suplementação de produtos à base de aveia em ratos favoreceu a proliferação de bifidobactérias, membros do filo Actinobacteria, com impacto na redução da reabsorção e no aumento da excreção fecal de ácidos biliares. Tal fato resulta no aumento da síntese de ácidos biliares, a partir do colesterol, reduzindo assim os seus níveis plasmáticos (DRZIKOVA; DONGOWSKI; GEBHARDT, 2005).

As BG têm um excelente perfil de segurança. Aquelas derivadas de *S. cerevisiae* foram aprovadas para uso em suplementos alimentares nos EUA pelo *Food and Drugs Administration* (FDA), em 2008, em uma dose máxima de 200 mg por porção para humanos. Nenhuma dose máxima tolerada foi determinada para polissacarídeos derivados de fungos (THOMPSON; OYSTON; WILLIAMSON, 2010). Nicolosi *et al.* realizaram um estudo em humanos portadores de obesidade, com uso de 7,5g de BG de levedura, dividido em duas doses e com duração de 12 semanas, para a avaliação dos efeitos sobre o perfil glicêmico e lipídico, verificando-se boa tolerância, efeitos colaterais irrisórios, redução do colesterol total e aumento do HDL-c (NICOLOSI *et al.*, 1999).

Embora haja numerosos estudos *in vitro* e *in vivo*, ensaios clínicos em humanos confirmando os achados pré-clínicos são incomuns. Até o momento, desconhece-se a dose ótima de BG em termos de custo benefício. Entre os fatores limitantes, para esse conhecimento, reconhece-se a variedade de fontes na natureza, diferenças entre as espécies,

vias de aplicação (oral, intravenoso e subcutâneo), diferenças estruturais e no preparo e resultados de estudos não homogêneos e frequentemente contraditórios (BOHN; BEMILLER, 1995). O espectro de ação das BG é vasto e promissor, todavia as diferenças suprarreferidas precisam ser levadas em consideração, durante o planejamento do projeto experimental dos estudos, para que corroborem ou não às expectativas positivas com relação a esses nutrientes (BOHN; BEMILLER, 1995; KIM *et al.*, 2006).

2.3 Modelos animais

Sobrepeso e obesidade têm despontado recentemente como doenças emergentes e de alcance mundial, com números intrínsecos alarmantes e coloca essa população em risco para o desenvolvimento de DM tipo 2. Para mitigar essa pandemia, é de extrema valia o desenvolvimento de terapêuticas que sejam seguras e efetivamente comprovadas. A fim de minimizar o hiato translacional existente entre a pesquisa básica e a pesquisa clínica, os pesquisadores precisam escolher modelos apropriados e atentar para uma série de vieses que podem levar a interpretações equivocadas (KLEINERT *et al.*, 2018).

Em modelos pré-clínicos, tem sido proposto que os modelos *in vitro* substituam os modelos animais com relação à caracterização de propriedades farmacológicas e toxicológicas de substâncias (ALGHARABLY; KREUTZ; GUNDERT-REMY, 2019; HAMON *et al.*, 2015). Contudo as curvas de resposta de concentração geradas nem sempre são diretamente aplicáveis, para a avaliação de risco e segurança em humanos, uma vez que, nos experimentos *in vitro*, elas não definem nível de exposição seguro em termos de doses *in vivo* (LOUISSE; BEEKMANN; RIETJENS, 2017).

Apesar da evolução incontestável nas aplicações baseadas em células (HARTUNG, 2019), modelos *in vivo* são fundamentais para averiguar o efeito dose-resposta antes que drogas sejam consideradas para uso clínico e comercialização (GROOTHUIS *et al.*, 2015; KLEINERT *et al.*, 2018). Modelos animais pré-clínicos fornecem informações valiosas e consideráveis sobre obesidade e DM tipo 2. A pesquisa relativa a essas doenças abrange uma ampla gama de modelos animais, cada qual apresentando vantagens e desvantagens (KLEINERT *et al.*, 2018).

A partir do modelo animal, é possível extrair informações mais rápidas e com melhor controle da doença, como a obesidade e suas comorbidades. Atualmente, tem sido cada vez mais frequente a busca por respostas sobre as disfunções fisiológicas nesse perfil experimental (FERNANDES *et al.*, 2016). Em linhas gerais, os modelos não mamíferos

estudados por intermédio de peixe-zebra (*Danio rerio*), nematoides (*Caenorhabditis elegans*) e mosca da fruta (*Drosophila melanogaster*) apresentam algumas vantagens relacionadas ao ciclo de vida curto, baixo custo de manutenção e ferramentas de edição de genes disponíveis. Tais fatos fazem com que as consequências, em longo prazo e transgeracionais de obesidade e diabetes, sejam aceleradas e que os pesquisadores realizem análises de alto rendimento. Apesar disso, o valor translacional é limitado pelo fato de as notáveis diferenças na anatomia e na fisiologia entre espécies. Já os modelos de mamíferos, envolvendo cão, porco e primatas não humanos, apresentam bastante similaridade com a fisiologia humana, todavia apresentam altos custos de manutenção, ciclos de vida longos e linhagens com baixo número de descendentes, o que, muitas vezes, inviabiliza experimentos maiores ou com duração prolongada (KLEINERT *et al.*, 2018).

Experimentos com roedores, incluindo ratos e camundongos, representam uma alternativa interessante, uma vez que aliam rendimento e desfecho translacional. Roedores machos são as espécies mais utilizadas, em estudos experimentais relacionados à obesidade, pois apresentam a capacidade de desenvolver obesidade a partir de alterações genéticas ou de forma induzida por dieta hipercalórica. Dessa forma, o modelo animal desenvolve a doença de padrão similar à etiologia na espécie humana (FERNANDES *et al.*, 2016).

Em função de apresentar semelhança anatômica, fisiológica e metabólica com o ser humano, o rato de laboratório tem sido utilizado como modelo experimental para muitas doenças. Apesar de o gênero *Rattus* albergar 137 espécies, do ponto de vista de pesquisa as duas espécies com importância são o *R. norvegicus* (rato doméstico ou rato marrom) e o *R. rattus* (rato preto). Os ratos *Wistar* são uma linhagem albina da espécie *Rattus norvegicus*, desenvolvida no Instituto *Wistar* na Filadélfia (ANDRADE; PINTO; OLIVEIRA, 2006). A linhagem *Wistar* é uma das mais utilizadas mundialmente em pesquisas de laboratório por serem considerados animais dóceis, de fácil manipulação e com boa capacidade de aprendizado. A partir da linhagem *Wistar*, foram desenvolvidas as linhagens *Sprague-Dawley* e *Long-Evans* (ANDERSEN; D'ALMEIDA; KO, 2004). O período de gestação se estende de 19-22 dias e a média de filhotes por ninhada é de 8/ninhada, podendo ser encontrados até 16. Eles nascem com 4-6g e, ao redor de 18-24 dias de vida, estão aptos para o desmame, momento no qual pesam 35-45g e é realizada a sexagem baseando-se na distância ano-genital (maior no macho) e na visualização da bolsa escrotal. A puberdade ocorre aos 30 dias e a maturidade sexual entre 50-60 dias, quando as fêmeas pesam 150-180g e os machos 200-250g. A reprodução permanece até os 9 meses de idade e o peso final pode chegar a 300-400g nas fêmeas e 500-600g nos machos (ANDRADE; PINTO; OLIVEIRA, 2006). Nos machos,

os hormônios estão mais relacionados ao crescimento corporal, enquanto, nas fêmeas, tais substâncias se relacionam, principalmente ao acúmulo de gordura corporal, cujo depósito está intimamente ligado a alterações metabólicas, como as de leptina e adiponectina e, portanto mais proeminente nas fêmeas (MARTIN *et al.*, 2002).

Alguns experimentos com roedores optam por linhagens de camundongos, em função de vantagens, como o pequeno tamanho, considerável fecundidade, período de gestação curto, menor espaço físico necessário, menor consumo de alimentos e fácil manuseio. Em suma, camundongos apresentam menores custos em relação aos ratos, bem como apresentam significativa similaridade com a genética humana, favorecendo interpretações translacionais, tornando-os os mamíferos mais usados em experimentação mundial. Existe controvérsia sobre sua classificação taxonômica, principalmente com relação às espécies e subespécies criadas em laboratório, em consequência dos cruzamentos especiais, que impactam nos genes e cromossomos dessas novas espécies. Um exemplo clássico dessa situação é a linhagem C57BL/6, em que 6,5% do genoma são originários de *Mus spretus* e não de *Mus musculus* (ANDRADE; PINTO; OLIVEIRA, 2006).

Sobre os ciclos reprodutivo e de vida, o período de gestação dura de 19-21 dias e a média de filhotes/parto é de 8-10, em linhagens *outbred* e em torno de 5 filhotes/parto em linhagens *inbred*. Aos 18 dias de vida estão aptos para o desmame, exceto em linhagens com significativa consanguinidade, nas quais os filhotes são menores e o período de lactação pode se estender até 4 semanas. O peso médio apresentado, aos 21 dias, é de 10-12g, para camundongos *outbred* e 8-10g, para camundongos *inbred* e a sexagem é realizada utilizando-se os mesmos parâmetros suprarreferidos para ratos. A puberdade é observada entre 30-40 dias e a maturidade sexual por volta dos 50-60 dias. A cópula costuma ocorrer nesta fase, quando os animais pesam 18-20g, em animais *outbred* e 15-18g, em animais *inbred*, e os animais podem reproduzir por aproximadamente 1 ano. Os camundongos podem atingir peso final de 40g, para machos e 30-35g, para fêmeas *outbred*, enquanto os animais *inbred* atingem pesos menores e dificilmente passam de 35g. Por serem menores que os ratos, os camundongos necessitam de menor espaço físico e trazem menores custos de manutenção, contudo o menor porte físico e menor volume sanguíneo, muitas vezes, dificulta a coleta de sangue para análises (ANDRADE; PINTO; OLIVEIRA, 2006).

Experimentos animais necessitam de planejamento adequado, análise imparcial e transparência, nos dados relatados, em função de motivação ética, científica e econômica. Tal cuidado maximiza o conhecimento obtido em cada experimento, bem como determina a validação científica dos resultados. A omissão de informações pode levantar questionamentos

científicos e éticos, razão pela qual uma quantidade mínima de informações relevantes precisa ser incluída nas publicações científicas para garantir, dessa forma, que métodos e resultados possam ser analisados, revisados e repetidos. Kilkenny e colaboradores fizeram um levantamento de informações detalhadas em 271 publicações e identificaram que apenas 59% dos estudos afirmaram a hipótese ou objetivo do estudo e a quantidade e características dos animais utilizados. A grande maioria das publicações não usou randomização (87%) ou mascaramento (86%), os quais são essenciais, para reduzir o viés na seleção dos animais e avaliação dos resultados, bem como verificaram que houve suficiência, na descrição estatística, relacionada a medidas de precisão ou variabilidade, em apenas 70% dos casos. Pesquisas como essa levantaram uma série de questões que precisam ser trabalhadas a fim de melhorar a metodologia dos experimentos e o relato em publicações (KILKENNY *et al.*, 2009).

As Revisões Sistemáticas (RS) permitem uma avaliação mais objetiva das evidências de pesquisa que as revisões narrativas e, por esse motivo, constituem ferramentas cada vez mais usadas para tomar decisões baseadas em evidências sobre cuidados em saúde (HOOIJMANS *et al.*, 2014; SANDERCOCK; ROBERTS, 2002). Contudo RS de estudos com animais experimentais ainda não são uma prática comum, apesar do seu mérito de evidência científica ser a cada dia mais reconhecido. No campo clínico, os Ensaio Clínicos Randomizados (ECR) são considerados o “padrão-ouro” para a avaliação da eficácia das intervenções. Entretanto estudos envolvendo modelos animais, os quais precedem cronologicamente os ECR, diferem em muitos aspectos, motivo pelo qual as RS de ECR necessitam de ajustes metodológicos para que possam também avaliar de forma apropriada os estudos experimentais em animais. Nesse sentido, a *Cochrane Collaboration* desenvolveu inicialmente, para análises de ECR, uma ferramenta de avaliação do risco de viés, designada de ferramenta de Risco de Viés (Risk of Bias, RoB) e, posteriormente, Hooijmans *et al.* fizeram adaptações para usá-la em estudos envolvendo modelos animais. Assim, foi estabelecida a ferramenta de risco de viés do Centro de Revisão Sistemática para Experimentação com Animais de Laboratório (SYRCLE’s risk of bias). Esse documento contém 10 entradas, relacionadas a seis tipos de viés: seleção, desempenho, detecção, atrito, relatórios e uma categoria adicional de outros vieses correlacionados. Os resultados são expressos como +/-sim (baixo risco de viés), -/não (alto risco de viés) ou ?/obscuro (risco indeterminado de viés). A adoção e a implementação dessa ferramenta visa a melhorar a avaliação crítica de evidências, em estudos animais, o que pode impactar a eficiência

translacional dos resultados da pesquisa básica com animais para a prática clínica (HOOIJMANS *et al.*, 2014).

Uma vez que o objetivo principal da experimentação animal é informar sobre os possíveis efeitos em seres humanos, saber se os resultados em animais podem ser generalizados para humanos representa uma informação de grande valia (SANDERCOCK; ROBERTS, 2002). Caminhando no mesmo sentido, foi desenvolvida uma diretriz, para avaliar a qualidade dos estudos animais, durante a escrita de RS. A Diretriz “Animais em Pesquisa: Relato de Experimentos *in vivo*” (*Animals in Research: Reporting in vivo Experiments*), conhecida como ARRIVE, consiste de um *checklist* de verificação de 20 itens que descrevem as informações mínimas que todas as publicações científicas que relatam pesquisas com animais devem incluir. Entre os itens avaliados, destacam-se: o número e as características dos animais empregados (espécie, linhagem, sexo e peculiaridades genéticas); condições de moradia e manejo; métodos experimentais, estatísticos e analíticos, incluindo detalhes de métodos utilizados para reduzir vieses, como, por exemplo, randomização e cegamento. A avaliação dos artigos designados na RS é realizada de forma separada, ou seja, independente e, ao se aplicar a Diretriz ARRIVE, cada um dos 20 itens recebe uma pontuação específica que varia de 0-2, e a soma final dos pontos gera um escore que varia de 0-36 pontos para cada artigo. Também é possível calcular a relação Índice de qualidade/Pontuação máxima, uma razão que define três faixas de Coeficiente de Qualidade, no qual valores menores que 0,5 (< 50%) são considerados como pobres, entre 0,5-0,8 (50-80%), como medianos e entre 0,8-1,0 (> 80%), como excelentes (JAVED *et al.*, 2018). Os itens incluídos na lista de verificação objetivam gerar relatórios abrangentes e de alta qualidade para permitir a realização de uma revisão crítica do método empregado e, conseqüentemente, dos resultados encontrados. Enfim, impulsionar melhorias no relato de experimentos animais exige esforços coletivos de autores, editores de periódicos, revisores e órgãos de financiamento (KILKENNY *et al.*, 2010).

Alguns autores defendem que os resultados de experimentos com animais não podem ser extrapolados para humanos, em função de haver diferenças biológicas entre as espécies e porque os resultados dos experimentos com animais, geralmente, dependem do tipo de modelo animal. Porém vale salientar as similaridades genéticas entre humanos e roedores de 97,5% (MURAL *et al.*, 2002). É importante mencionar que muitos experimentos animais carecem de qualidade metodológica, e a falta de concordância entre modelos animais e ensaios clínicos pode estar relacionada a diversos fatores, como vieses, erro aleatório e falha dos modelos animais em expressar de forma representativa a doença humana. Questões como

essas são motivo de debate no meio científico, não havendo consenso explicativo estabelecido (PEREL *et al.*, 2007).

3 CONSIDERAÇÕES GERAIS

A obesidade é uma doença crônica de etiologia multifatorial, predispondo o indivíduo a apresentar comorbidades metabólicas e cardiovasculares. As betaglucanas, em especial, aquelas de cereais, vêm sendo utilizadas com resultados promissores, no controle de variáveis metabólicas ligadas à obesidade, tais como hiperglicemia e hipertrigliceridemia. A utilização de BG de leveduras também tem apresentado resultados interessantes na terapia de doenças imunometabólicas, porém seus efeitos sobre o controle da massa corporal ainda são controversos. Nesse contexto, revisões sistemáticas são importantes ferramentas, para a determinação da melhor evidência disponível, para suportar a tomada de decisão clínica.

REFERÊNCIAS

- AGUIRRE-RAYA, K. A. *et al.* Self-perception and knowledge of evidence based medicine by physicians. **BMC Medical Education**, v. 16, n. 1, p. 166, 29 dez. 2016.
- ALGHARABLY, E. A. H.; KREUTZ, R.; GUNDERT-REMY, U. Importance of in vitro conditions for modeling the in vivo dose in humans by in vitro–in vivo extrapolation (IVIVE). **Archives of Toxicology**, v. 93, n. 3, p. 615–621, 2019.
- ANDERSEN, M.; D’ALMEIDA, V.; KO, G. **Princípios éticos e práticos do uso de animais de experimentação**. São Paulo: Editora Cromosete, 2004.
- ANDERSON, J. W. *et al.* Health benefits of dietary fiber. **Nutrition Reviews**, v. 67, n. 4, p. 188–205, 2009.
- ANDRADE, A.; PINTO, S. C.; OLIVEIRA, R. S. DE. **Animais de Laboratório: criação e experimentação**. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2006.
- ARTISS, J. D. *et al.* The effects of a new soluble dietary fiber on weight gain and selected blood parameters in rats. **Metabolism: Clinical and Experimental**, v. 55, n. 2, p. 195–202, 1 fev. 2006.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E SÍNDROME METABÓLICA. **Diretrizes Brasileiras de Obesidade 2016**. 4^a edição ed. Brazil: [s.n.].
- BABÍČEK, K. *et al.* Toxicological assessment of a particulate yeast (1,3/1,6)- β -d-glucan in rats. **Food and Chemical Toxicology**, v. 45, n. 9, p. 1719–1730, 2007.
- BACHA, U. *et al.* Nutraceutical, Anti-Inflammatory, and Immune Modulatory Effects of β -Glucan Isolated from Yeast. **BioMed Research International**, v. 2017, p. 1–14, 2017.
- BAHADORAN, Z. *et al.* Importance of Systematic Reviews and Meta-analyses of Animal Studies: Challenges for Animal-to-Human Translation. **Journal of the American Association for Laboratory Animal Science**, v. 59, n. 5, p. 469–477, 2020.
- BATTILANA, P. *et al.* Mechanisms of action of β -glucan in postprandial glucose metabolism in healthy men. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 55, n. 5, p. 327–333, 2001.
- BLÜHER, M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 15, n. 5, p. 288–298, 2019.
- BOHN, J. A.; BEMILLER, J. N. (1 \rightarrow 3)- β -d-Glucans as biological response modifiers: a review of structure-functional activity relationships. **Carbohydrate Polymers**, v. 28, n. 1, p. 3–14, 1995.
- BRAY, G. A. *et al.* The science of obesity management: An endocrine society scientific statement. **Endocrine Reviews**, v. 39, n. 2, p. 79–132, 2018.
- BRAY, G. A.; KIM, K. K.; WILDING, J. P. H. Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation. **Obesity Reviews**, v. 18, n. 7, p. 715–723, 2017.

BRENNAN, C. S. Dietary fibre, glycaemic response, and diabetes. **Molecular Nutrition and Food Research**, v. 49, n. 6, p. 560–570, 2005.

BROWN, L. *et al.* Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 69, n. 1, p. 30–42, 1999.

CATALANI, L. *et al.* Fibras alimentares. **Revista Brasileira de Nutrição Clínica**, v. 18, n. 4, p. 178–182, 2003.

CAWLEY, J. *et al.* Savings in Medical Expenditures Associated with Reductions in Body Mass Index Among US Adults with Obesity, by Diabetes Status. **Pharmacoeconomics**, v. 33, n. 7, p. 707–722, 9 jul. 2015.

CIECIERSKA, A. *et al.* Nutraceutical functions of beta-glucans in human nutrition. **Roczniki Państwowego Zakładu Higieny**, v. 70, n. 4, p. 315–324, 2019.

COATES, N. J.; MCCOLL, S. R. Production of Chemokines In Vivo in Response to Microbial Stimulation. **The Journal of Immunology**, v. 166, n. 8, p. 5176–5182, 15 abr. 2001.

CONWAY, B.; RENE, A. Obesity as a disease: No lightweight matter. **Obesity Reviews**, v. 5, n. 3, p. 145–151, 2004.

CUGNET-ANCEAU, C. *et al.* A controlled study of consumption of β -glucan-enriched soups for 2 months by type 2 diabetic free-living subjects. **British Journal of Nutrition**, v. 103, n. 3, p. 422–428, 2010.

CUMMINGS, J. H.; MACFARLANE, G. T. Role of intestinal bacteria in nutrient metabolism. **Clinical Nutrition**, v. 16, n. 1, p. 3–11, 1997.

DE ARAUJO, 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, 2017.

GUILARDUCCI, J. S. *et al.* Therapeutic effects of different doses of prebiotic (isolated from *Saccharomyces cerevisiae*) in comparison to n-3 supplement on glycemic control, lipid profiles and immunological response in diabetic rats. **Diabetology & Metabolic Syndrome**, v. 12, n. 1, p. 69, 10 dez. 2020.

DESPRÉS, J.-P.; LEMIEUX, I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. **Nature**, v. 444, n. 7121, p. 881–887, 13 dez. 2006.

DRZIKOVA, B.; DONGOWSKI, G.; GEBHARDT, E. Dietary fibre-rich oat-based products affect serum lipids, microbiota, formation of short-chain fatty acids and steroids in rats. **British Journal of Nutrition**, v. 94, n. 6, p. 1012–1025, 2005.

EKNOYAN, G. A History of Obesity, or How What Was Good Became Ugly and Then Bad. **Advances in Chronic Kidney Disease**, v. 13, n. 4, p. 421–427, out. 2006.

ENGIN, A. The Definition and Prevalence of Obesity and Metabolic Syndrome. In: ENGIN, A. B.; ENGIN, A. (Eds.). . *Advances in Experimental Medicine and Biology*. Cham: Springer International Publishing, 2017. v. 960p. 1–17.

EVERT, A. B. *et al.* Nutrition Therapy Recommendations for the Management of Adults With Diabetes. **Diabetes Care**, v. 37, n. Supplement_1, p. S120–S143, 1 jan. 2014.

FERNANDES, M. R. *et al.* Animal models of obesity in rodents. An integrative review. **Acta Cirurgica Brasileira**, v. 31, n. 12, p. 840–844, dez. 2016.

GALASSI, A.; REYNOLDS, K.; HE, J. Metabolic Syndrome and Risk of Cardiovascular Disease: A Meta-Analysis. **American Journal of Medicine**, v. 119, n. 10, p. 812–819, 1 out. 2006.

GIBSON, G. R.; ROBERFROID, M. B. Dietary Modulation of the Human Colonic Microbiota: Introducing the Concept of Prebiotics. **The Journal of Nutrition**, v. 125, n. 6, p. 1401–1412, 1 jun. 1995.

GROOTHUIS, F. A. *et al.* Dose metric considerations in in vitro assays to improve quantitative in vitro-in vivo dose extrapolations. **Toxicology**, v. 332, p. 30–40, 5 jun. 2015.

GUYATT, G. Evidence-Based Medicine. **JAMA**, v. 268, n. 17, p. 2420, 4 nov. 1992.

HALPERN, A. *et al.* Metabolic syndrome, dyslipidemia, hypertension and type 2 diabetes in youth: from diagnosis to treatment. **Diabetology & Metabolic Syndrome**, v. 2, n. 1, p. 55, 18 dez. 2010.

HALPERN, B.; MANCINI, M. C. Controlled obesity status: a rarely used concept, but with particular importance in the COVID-19 pandemic and beyond. **Journal of Endocrinological Investigation**, v. 44, n. 4, p. 877–880, 29 abr. 2021.

HAMON, J. *et al.* Quantitative in vitro to in vivo extrapolation of tissues toxicity. **Toxicology in Vitro**, v. 30, n. 1, p. 203–216, 25 dez. 2015.

HARRIS, P. J.; TASMAN-JONES, C.; FERGUSON, L. R. Effects of two contrasting dietary fibres on starch digestion, short-chain fatty acid production and transit time in rats. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, v. 80, n. 14, p. 2089–2095, 2000.

HARTUNG, T. Toward good in vitro reporting standards. **ALTEX**, v. 36, n. 1, p. 3–17, 2019.

HO, H. V. T. *et al.* 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. **British Journal of Nutrition**, v. 116, n. 8, p. 1369–1382, 2016a.

HO, H. V. T. *et al.* A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of the effect of barley β -glucan on LDL-C, non-HDL-C and apoB for cardiovascular disease risk reduction-IV. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 70, n. 11, p. 1239–1245, 2016b.

HOOIJMANS, C. R. *et al.* SYRCLE's risk of bias tool for animal studies. **BMC Medical Research Methodology**, v. 14, n. 1, p. 1–9, 2014.

HOU, Q. *et al.* The Metabolic Effects of Oats Intake in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Nutrients**, v. 7, n. 12, p. 10369–10387, 10 dez. 2015.

IDF. **The IDF consensus worldwide definition of the Metabolic Syndrome**. Disponível em: <<https://www.idf.org/our-activities/advocacy-awareness/resources-and-tools/60:idfconsensus->

worldwide-definition-of-the-metabolic-syndrome.html>. Acesso em: 6 jul. 2021.

JAVED, F. *et al.* Influence of involuntary cigarette smoke inhalation on osseointegration: a systematic review and meta-analysis of preclinical studies. **International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 47, n. 6, p. 764–772, jun. 2018.

JENSEN, M. D. *et al.* 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: A report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines and the obesity society. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 63, n. 25 PART B, p. 2985–3023, 2014.

KAHN, S. E.; HULL, R. L.; UTZSCHNEIDER, K. M. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. **Nature**, v. 444, n. 7121, p. 840–846, 2006.

KATAOKA, K. *et al.* Activation of Macrophages by Linear (1→3)- β -D-Glucans. **Journal of Biological Chemistry**, v. 277, n. 39, p. 36825–36831, 2002.

KELLY, T. *et al.* Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. **International Journal of Obesity**, v. 32, n. 9, p. 1431–1437, set. 2008.

KHAN, K. *et al.* The effect of viscous soluble fiber on blood pressure: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases**, v. 28, n. 1, p. 3–13, jan. 2018.

KILKENNY, C. *et al.* Survey of the Quality of Experimental Design, Statistical Analysis and Reporting of Research Using Animals. **PLoS ONE**, v. 4, n. 11, p. 7824, 2009.

KILKENNY, C. *et al.* Improving bioscience research reporting: The ARRIVE guidelines for reporting animal research. **PLoS Biology**, v. 8, n. 6, p. 6–10, 2010.

KIM, S. Y. *et al.* Biomedical Issues of Dietary fiber β -Glucan. **Journal of Korean Medical Science**, v. 21, n. 5, p. 781, 2006.

KLEINERT, M. *et al.* Animal models of obesity and diabetes mellitus. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 14, n. 3, p. 140–162, 2018.

KOGAN, G.; KOCHER, A. Role of yeast cell wall polysaccharides in pig nutrition and health protection. **Livestock Science**, v. 109, n. 1–3, p. 161–165, maio 2007.

KOH, A. *et al.* From Dietary Fiber to Host Physiology: Short-Chain Fatty Acids as Key Bacterial Metabolites. **Cell**, v. 165, n. 6, p. 1332–1345, 2016.

KUBALA, L. *et al.* The effect of (1→3)- β -D-glucans, carboxymethylglucan and schizophyllan on human leukocytes in vitro. **Carbohydrate Research**, v. 338, n. 24, p. 2835–2840, 2003.

KYLE, T. K.; DHURANDHAR, E. J.; ALLISON, D. B. Regarding Obesity as a Disease. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, v. 45, n. 3, p. 511–520, set. 2016.

LAU, R. R.; QUADREL, M. J.; HARTMAN, K. A. Development and Change of Young Adults' Preventive Health Beliefs and Behavior: Influence from Parents and Peers. **Journal**

of Health and Social Behavior, v. 31, n. 3, p. 240, set. 1990.

LEE, C. J.; SEARS, C. L.; MARUTHUR, N. Gut microbiome and its role in obesity and insulin resistance. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1461, n. 1, p. 37–52, 14 fev. 2020.

LEY, S. H. *et al.* Prevention and management of type 2 diabetes: dietary components and nutritional strategies. **The Lancet**, v. 383, n. 9933, p. 1999–2007, jun. 2014.

LO, H.-C. *et al.* Effects of ingested fruiting bodies, submerged culture biomass, and acidic polysaccharide glucuronoxylomannan of *Tremella mesenterica* Retz.:Fr. on glyceic responses in normal and diabetic rats. **Life Sciences**, v. 78, n. 17, p. 1957–1966, 2006.

LOUISSE, J.; BEEKMANN, K.; RIETJENS, I. M. C. M. Use of Physiologically Based Kinetic Modeling-Based Reverse Dosimetry to Predict in Vivo Toxicity from in Vitro Data. **Chemical Research in Toxicology**, v. 30, n. 1, p. 114–125, 17 jan. 2017.

LUPTON, J. *et al.* **Dietary Reference Intakes Proposed Definition of Dietary Fiber**. Washington: [s.n.].

MA, X. *et al.* Effects of *Avena nuda* L. on metabolic control and cardiovascular disease risk among Chinese patients with diabetes and meeting metabolic syndrome criteria: secondary analysis of a randomized clinical trial. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 67, n. 12, p. 1291–1297, 16 dez. 2013.

MACFARLANE, S.; MACFARLANE, G. T.; CUMMINGS, J. H. Review article: prebiotics in the gastrointestinal tract. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 24, n. 5, p. 701–714, 1 set. 2006.

MARLETT, J. A. *et al.* Position of the American Dietetic Association: health implications of dietary fiber. **Journal of the American Dietetic Association**, v. 102, n. 7, p. 993–1000, 2002.

MARTIN, J. Effective strategies to prevent obesity. **Health Promotion Journal of Australia**, v. 29, p. 26–28, 2018.

MARTIN, L. J. *et al.* Leptin's sexual dimorphism results from genotype by sex interactions mediated by testosterone. **Obesity Research**, v. 10, n. 1, p. 14–21, 2002.

MICLOTTE, L.; VAN DE WIELE, T. Food processing, gut microbiota and the globesity problem. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 60, n. 11, p. 1769–1782, 2020.

MONTEIRO, R.; AZEVEDO, I. Chronic Inflammation in Obesity and the Metabolic Syndrome. **Mediators of Inflammation**, v. 2010, p. 1–10, 2010.

MURAL, R. J. *et al.* A Comparison of Whole-Genome Shotgun-Derived Mouse Chromosome 16 and the Human Genome. **Science**, v. 296, n. 5573, p. 1661–1671, 2002.

MUTHURAMALINGAM, K.; KIM, Y.; CHO, M. B-Glucan, “the Knight of Health Sector”: Critical Insights on Physiochemical Heterogeneities, Action Mechanisms and Health Implications. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 0, n. 0, p. 1–37, 2021.

- NG, M. *et al.* Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. **The Lancet**, v. 384, n. 9945, p. 766–781, ago. 2014.
- NICOLOSI, R. *et al.* Plasma lipid changes after supplementation with β -glucan fiber from yeast. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 70, n. 2, p. 208–212, 1999.
- PADWAL, R. S.; MAJUMDAR, S. R. Drug treatments for obesity: orlistat, sibutramine, and rimonabant. **The Lancet**, v. 369, n. 9555, p. 71–77, 2007.
- PEREL, P. *et al.* Comparison of treatment effects between animal experiments and clinical trials: Systematic review. **British Medical Journal**, v. 334, n. 7586, p. 197–200, 2007.
- PI-SUNYER, X. *et al.* A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. **New England Journal of Medicine**, v. 373, n. 1, p. 11–22, 2015.
- RAHAR, S. *et al.* Preparation, characterization, and biological properties of β -glucans. **Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research**, v. 2, n. 2, p. 94, 2011.
- 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. 438–443, nov. 2003.
- SAAB, J.; SALVATORE, S. P. Evaluating the cause of death in obese individuals: A ten-year medical autopsy study. **Journal of Obesity**, v. 2015, 2015.
- SANDERCOCK, P.; ROBERTS, I. Systematic reviews of animal experiments. **The Lancet**, v. 360, n. 9333, p. 586, ago. 2002.
- SCOTT, K. P.; DUNCAN, S. H.; FLINT, H. J. Dietary fibre and the gut microbiota. **Nutrition Bulletin**, v. 33, n. 3, p. 201–211, 2008.
- SOLEYMANI, T.; DANIEL, S.; GARVEY, W. T. Weight maintenance: Challenges, tools and strategies for primary care physicians. **Obesity Reviews**, v. 17, n. 1, p. 81–93, 2016.
- STEFAN, N.; HÄRING, H.-U.; SCHULZE, M. B. Metabolically healthy obesity: the low-hanging fruit in obesity treatment? **The Lancet Diabetes & Endocrinology**, v. 6, n. 3, p. 249–258, mar. 2018.
- STIER, H.; EBBESKOTTE, V.; GRUENWALD, J. Immune-modulatory effects of dietary Yeast Beta-1,3/1,6-D-glucan. **Nutrition Journal**, v. 13, n. 1, p. 38, 2014.
- THOMPSON, I. J.; OYSTON, P. C. F.; WILLIAMSON, D. E. Potential of the β -glucans to enhance innate resistance to biological agents. **Expert Review of Anti-Infective Therapy**, v. 8, n. 3, p. 339–352, 2010.
- THOMPSON, S. V. *et al.* Effects of isolated soluble fiber supplementation on body weight, glycemia, and insulinemia in adults with overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 106, n. 6, p. 1514–1528, 2017.
- TOPPING, D. L.; CLIFTON, P. M. Short-Chain Fatty Acids and Human Colonic Function:

Roles of Resistant Starch and Nonstarch Polysaccharides. **Physiological Reviews**, v. 81, n. 3, p. 1031–1064, 2001.

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, 2016.

VETVICKA, V.; VETVICKOVA, J. Effects of yeast-derived β -glucans on blood cholesterol and macrophage functionality. **Journal of Immunotoxicology**, v. 6, n. 1, p. 30–35, mar. 2009.

WANG, Y. *et al.* Will All Americans Become Overweight or Obese? Estimating the Progression and Cost of the US Obesity Epidemic. **Obesity**, v. 16, n. 10, p. 2323–2330, 2008.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. **World Health Organization technical report series**, 2000.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Noncommunicable diseases Progress monitor 2017**. Geneva: [s.n.].

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Obesity and overweight**. Disponível em: <<https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>>. Acesso em: 16 fev. 2021.

YANG, J.; HU, J.; ZHU, C. Obesity aggravates COVID-19: A systematic review and meta-analysis. **Journal of Medical Virology**, v. 93, n. 1, p. 257–261, 5 jan. 2021.

ZHOU, Y. *et al.* Obesity and diabetes as high-risk factors for severe coronavirus disease 2019 (Covid-19). **Diabetes/Metabolism Research and Reviews**, v. 37, n. 2, 20 fev. 2021.

ZHU, F.; DU, B.; XU, B. A critical review on production and industrial applications of beta-glucans. **Food Hydrocolloids**, v. 52, p. 275–288, jan. 2016.

SEGUNDA PARTE – ARTIGO

**ARTIGO 1 - INGESTION OF YEAST BETA-GLUCANS AND WEIGHT LOSS: A
SYSTEMATIC REVIEW OF PRE-CLINICAL STUDIES**

Normas da Revista Científica: Nutrition Research
ISSN: 0271-5317
(VERSÃO PRELIMINAR)

Marcelo Martins Canaan^a, Juliana Cristina dos Reis Canaan^a, Márcio Gilberto Zangerônimo^b,
Eric Francelino Andrade^{a,c}, Thais Marques Simek Vega Gonçalves^d,
Michel Cardoso de Ângelis Pereira^e, Renato Ribeiro de Lima^f, Luciano José Pereira^a

^a Health Sciences Department, Universidade Federal de Lavras (UFLA), Mail Box 3037, Zip Code 37200-900, Lavras, Minas Gerais, Brazil.

^b Veterinary Science Department, Universidade Federal de Lavras (UFLA), Mail Box 3037, Zip Code 37200-900, Lavras, Minas Gerais, Brazil.

^c Agrarian Sciences Institute, Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri (UFVJM), Zip Code 38610-000, Unaí, Minas Gerais, Brazil.

^d Dentistry Department, Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Zip Code 88040-900, Florianópolis, Santa Catarina, Brasil.

^e Department of Nutrition, Universidade Federal de Lavras (UFLA), Mail Box 3037, Zip Code 37200-900, Lavras, Minas Gerais, Brazil.

^f Department of Statistics, , Universidade Federal de Lavras (UFLA), Mail Box 3037, Zip Code 37200-900, Lavras, Minas Gerais, Brazil.

Correspondence author:

Luciano José Pereira

Faculdade de Ciências da Saúde/Departamento de Medicina

Universidade Federal de Lavras - UFLA

Mail Box 3037, Zip Code 37200-900, Lavras, Minas Gerais, Brazil.

e-mail: lucianojosepereira@ufla.br Phone: +55 35 3829-5211

Ingestion of yeast beta-glucans and weight loss: a systematic review of pre-clinical studies

Highlights

- Animal obesity models are essential for establishing novel therapeutics for humans
- Systematic reviews provide the best evidence for clinical decision
- Animal models provide well controlled *in vivo* results
- The ingestion of yeast β -glucans do not affect body weight in rodents

ABSTRACT

A systematic review and meta-analysis was performed to verify if consumption of yeast beta-glucan (BG) favor weight loss in obese and non-obese rodents. The PICO strategy was employed using pre-clinical studies, investigating rodents (Population), submitted to oral administration of yeast BG (Intervention) compared to animals receiving placebo (Comparison), evaluating body weight changes (Outcome), and based on preclinical studies (Study design). Two reviewers searched six databases and grey literature. We followed the PRISMA 2020 guidelines, and the protocol was registered at PROSPERO (CRD42021267788). The risk of bias was analyzed with SYRCLE protocol (Systematic Review Center for Laboratory animal Experimentation) and the methodological quality was assessed with ARRIVE (Animal Research Reporting *In Vivo* Experiment) criteria. The search returned 2467 articles. Thirty articles were selected for full text evaluation and seven studies remained based on eligibility criteria. The effects of BG intake on body weight were analyzed based on obese animals (n = 4 studies) and non-obese animals (n = 4 studies). Even though most studies on obese rodents (75%) indicated a reduction in body weight (qualitative analysis), the metanalysis showed this was not significant (mean difference -1.35g - 95% CI - 5.14:2.45). No effects were also observed for non-obese animals. Overall, the risk of bias was low, but most studies failed to provide clear information about randomization and blinding. ARRIVE scores showed 70% of the domains classified as excellent and 30% as average. We concluded that the ingestion of yeast BG barely affect body weight of both obese and non-obese animals.

Keywords: Fungi. Yeast. Beta-glucans. Body weight. Rodents. Obesity.

Abbreviations list: BG - beta-glucan. PRISMA - Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses. SYRCLE: Systematic Review Center for Laboratory animal Experimentation. ARRIVE - Animal Research Reporting *In Vivo* Experiment. MeSH - Medical Subject Headings. RoB – Risk of Bias. SCFA - short-chain fatty acids. CAMARADES - Collaborative Approach to Meta-Analysis and Review of Animal Data from Experimental Studies. SPF - Specific-pathogen-free. BW – body weight. OB – obese. ANOVA – Analysis of Variance. MET – metformin. YPS – yeast polysaccharide. HFD – high-fat-diet. BYG – baker’s yeast β -(1→3)-glucan.

1. Introduction

Obesity is a complex disease in which genetic, immunometabolic and environmental factors are involved [1]. It is associated to considerable public health consequences,[2] causing approximately 3.4 million deaths in the world per year [3]. Hypertension, dyslipidemia, cardiovascular disease, cancer [4] and mainly diabetes *mellitus* are closely associated to obesity [5] and, due to its increasing prevalence and morbidity risks, this disease is considered a global health pandemic [3].

The importance of weight balance for health is emphasized by most medical societies [6,7]. It generally involves lifestyle changes with caloric restriction and physical exercise [7,8]. There are relatively few drugs approved for obesity treatment, and some of them have important side effects that contraindicate their use or are financially unfeasible for the majority of the population [7]. Furthermore, it is known that losing weight and maintaining this loss is not always an easy task, with most individuals experiencing weight regains [8].

Along with lifestyle changes, soluble fiber ingestion seems to be a relative inexpensive and applicable approach to improve blood glucose and body weight control in patients with overweight and obesity [9]. In this context, beta-glucans (BG) are a diverse group of natural polysaccharides. Their effects vary according to molecular weight, tertiary structure, solubility and type of linkage branching [10]. BGs chemical structure has a central linear β (1 \rightarrow 3) ligation composed of D-glucose monomers linked by a β -glycosidic bond, with the ramification (1 \rightarrow 4) found in those extracted from bacteria and plants, whereas β (1 \rightarrow 6) are found in BGs extracted from fungi [11,12]. These fibers have a beneficial role in metabolic disorders due to its ability to form a viscous solution (decreasing carbohydrate and lipid absorption) and to ferment (acetate, propionate, butyrate) in the gut, influencing the intestinal mucosal immunity, besides the barrier integrity and function [10].

Traditionally, cereal BG are known to cause metabolic benefits [13,14], while those from microorganisms improve the immune response [15,16]. However, recent studies from our group have demonstrated metabolic benefits after yeast BG (*Saccharomyces cerevisiae*) ingestion [17–19] in addition to the immunological enhancement [20,21]. However, the effects of fungal BG on body weight control are still unknown and eventually controversial [22,23].

Before indicating alternative treatments for human patients, effectiveness criteria must be raised. Best evidence for clinical decision might be generated using systematic reviews of randomized clinical trials. However, animal studies evaluate more homogenous samples, with standardized feeding and environment. These models provide well controlled *in vivo* results based on physiologically and genetic similar organisms, which increase our understanding of human diseases and isolated treatment effects [24]. In this sense, animal models are essential for establishing the applicability and safety of novel therapeutics previously to human consumption [25]. Consequently, before considering yeast BG as a potential adjuvant agent for treating obesity, it is important to verify whether there is sufficient evidence of its effects in pre-clinical studies. Therefore, the objective of this systematic review was to evaluate the effect of yeast BGs on body weight control of obese and non-obese rodents against placebo.

2. Methods

2.1. Registration Protocol and Study Design

This systematic review was registered at PROSPERO under registration number CRD42021267788. Besides, the present manuscript was organized based on PRISMA 2020 guidelines (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses) [26].

2.2 Focused Question

The Participants (P), Interventions (I), Control (C), and Outcomes (O) (PICO) format was used to formulate the focused question “Can the consumption of yeast BG (I) favor obese and non-obese rodents (P) weight loss (O) in comparison to placebo (C)?”

2.3. Eligibility criteria

2.3.1. Search strategy

We searched six different electronic databases (Embase, Pubmed, Scielo, Science Direct, Scopus and Web of Science). The search was conducted until July 2021, using the following keywords combination: “yeast” and “beta-glucan” and “body weight”. Appropriate MeSH and entry terms (*Saccharomyces cerevisiae* or baker or sizofiran or lentinan or zimosan/and beta-glucan or β -glucan or beta glucans/and overweight or obesity or body mass index or weight loss or weight gain) were used. A similar strategy was employed in all databases. We also used Portuguese and Spanish translated keywords in Scielo database. Furthermore, grey literature (Google Scholar, Proquest Dissertations and Thesis and Open Gray databases) and manual search on the references of the included studies were also consulted. In all cases, no restrictions on the language and publication date were applied. Details of searches in each database can be verified in Supplemental material (Supplemental file 1). In some databases the number of keywords was adapted to provide a broader search according to the available tools.

2.3.2. Inclusion criteria and study selection

For the present review, we selected only *in vivo* pre-clinical studies involving rodents (mice or rats), investigating the effects of oral yeast BG supplementation on body weight

changes. Literature reviews, letter to editors, reference guides, studies conducted on other species of animal models besides rodents or using other sources of BG were excluded.

To avoid confounding factors, we included only studies investigating isolated effect of yeast BG. In this sense, studies involving other fungal species (such as mushrooms), mixtures of the yeast BG into other foods, probiotics, short exposition (1 week or less), experiments with other disease models than rodent obesity (e.g. streptozotocin-induced diabetes before the final body weight evaluation, inflammatory and infectious diseases, cancer and irradiation) were also excluded. No restrictions were made regarding sex, number of animals, purity, or dosage of yeast BG.

2.3.3. Articles selection and data Extraction

Two researchers (M.M.C and J.C.R.C.) conducted separately the database searches and reviewed independently all titles and abstracts using the Rayyan software (<https://www.rayyan.ai/>) and reference manager Mendeley® (www.mendeley.com). Studies that did not meet the eligibility criteria were excluded. Then, from the selected abstracts, the same investigators evaluated the full manuscripts based on these same criteria. The senior author (L.J.P) made the final judgment when a consensus could not be reached by the two reviewers.

The data were independently collected by the same reviewers and the information was then cross-checked. Information including authors, the year of publication, study design, experimental period, source of BG, yeast species, animal characteristics (mice or rats), sex, initial and final body weight, statistical analysis, and main outcomes were assessed. When the weight values were graphed, we tried to contact the authors by email and, in case of no feedback, we estimated the values using the Image J program (<http://imagej.nih.gov/ij/>).

2.3.4. Risk of Bias (RoB) Assessment

We used the Systematic Review Centre for Laboratory Animal Experimentation (SYRCLE) RoB tool to evaluate the risk of bias. This document contain 10 entries, related to 6 types of bias: selection, performance, detection, attrition, reporting and other biases [27].

2.3.5. Methodological Quality Assessment

We qualitatively analyzed selected studies according to the Animal Research Reporting *In Vivo* Experiment (ARRIVE) guidelines [28]. This checklist contains a predefined grading for 20 categories [28,29]. The categories were represented by letters from “A” to “T”, with the domains A, D, K e N worth one point and the remaining ones, two points. The sum score varied from zero to 36 points and the maximum score by each category was calculated. We also calculated the Quality Score/Maximum Score ratio, defining three possible range coefficients in which scores below 0.5 were considered “poor”, from 0.5 to 0.8 “average”, and from 0.81 to 1 “excellent” [30].

2.4. Data Analysis

We assessed clinical and methodological heterogeneity by analyzing study characteristics such as specie (rat or mouse), sex, dose of BG, time of use, outcome measurements or comparators to determine the possible body weight changes. We also evaluated separately the animals BG consumption into two groups (not obese and obese animals) with their respective sex and weight-matched controls.

Meta-analysis was performed by using the Meta package [31] of the R statistical software [32]. A random effect model was used for the meta-analysis. The summary of the effect measure was depicted in a forest plot, containing the mean difference (MD) and 95% confidence intervals (CI). For each study, the mean value, standard deviation, and sample size

were reported for both experimental and control groups, separating for obese and non-obese subgroups. The publication bias was quantitatively evaluated by funnel plot to identify and to avoid asymmetries in the selected studies [33].

3. Results

3.1. Study Selection and Characteristics

The flowchart diagram of this review is outlined in Figure 1. A total of 2654 reports was initially identified searching in all databases. After removing duplicates, 2467 studies had their titles and abstracts read and 30 potential references were appraised. Of these 30 articles, 23 six were excluded because: not used yeast-species (n=6); involving other types of challenge (e.g. cancer, Alzheimer, infection) (n=7); used model streptozotocin-induced-diabetes (n=3); administrated BG mixed with other agents (n=3); administrated probiotics (n=2); not evaluated body weight (n=1); and performed short BG exposition (n=1). Three additional articles were found by manual search, but they were excluded after full-text-reading (Supplemental file 2). Finally, seven studies were selected. Three of the studies investigated only non-obese animals [34–36], while other three evaluated only obese animals [37–39]. One article evaluated both normal-weight and obese animals [19]. Then, each analysis contained four studies. seven selected articles generated eight entries.

3.2. Results for individual studies

The characteristics of the seven studies included in the present study are described in Table 1. In all cases, yeast was the only source of BG and body weight was a secondary outcome. The only yeast used in all studies was *Saccharomyces cerevisiae* and in only one of them the purity found was less than 50% [39].

The majority of samples (62.5%) involved rats [19,34–36]. In studies involving non-obese animals, only rats were used, while 37.5% of the studies involving obese rodents, mice were used [37–39]. Half of the studies evaluated only males [19,35,37], while 37.5% analyzed both males and females [34,36,38], and one study was performed only using females [39]. In none of the studies the metabolic cage was used.

In non-obese animals, the intervention period ranged from 14 to 91 days, and the dose comprised values between 2 and 2000 mg/Kg body weight/day, [19,34–36]. In obese animals, the intervention period ranged from 28 to 49 days, and the doses varied from 25 to 450 mg/Kg [19,37–39] applied three times a week (mean of 193 mg/Kg body weight/day) as described by Shituleni et al. [39].

For non-obese animals, none of the studies showed statistically significant weight loss. Nonetheless, for obese animals, statistically significant differences were reported in 75% of the studies [37–39].

3.3. Bias of Risk and Methodological Quality Assessments

In the risk of bias analysis, no concerns were found for “sequence generation” and “random outcome assessment”, since all studies (100%) provided proper description and were carried out objective body weight analysis. Low risk of bias was found for most studies in terms of “baseline characteristics” (87.5%), “selective outcome reporting” (87.5%), and “incomplete outcome data” (75%) domains. However, considering “other bias” and “allocation concealment”, about half (to less) of the studies succeeded, with 50% and 37.5% respectively. None of the studies provided clear information about “random housing”, “blinding of participants and personnel” and “blinding of outcome assessment” (Table 2).

The total score obtained through ARRIVE guidelines ranged from 28 to 30 points (mean score 29.37 ± 1.89) (Table 4) within a maximum score of 36. Of the 20 entries

evaluated, fourteen categories (70%) (A, C, D, E, G, H, K, L, M, N, O, P, S and T) scored as “excellent” (between 0.8-1.0), while six (30%) (B, F, I, J, Q and R) were classified as “average” (between 0.5-0.8). No category was classified as “poor” (below 0.5) (Table 3).

3.4. Meta-Analysis Results

In general, heterogeneity among studies was significant ($I^2 = 58\%$; $p < 0.01$), and for this reason, random effect models were preferred (Figure 2). Non-significant mean difference was found between BG and controls for both non-obese (MD: 3.93g, $\tau^2 = 23.14$; 95% CI: -0.03 to 7.89) and obese animals (MD: -1.35 ($\tau^2 = 12.7852$; 95% CI: -5.14 to 2.45).

4. Discussion

The findings of the present study indicated that oral consumption of yeast BG is not associated with a significant reduction in body weight both for non-obese and obese animals. Although 75% of studies evaluating obese animals reported significant body weight reduction, after metanalysis this result was not significant. On non-obese animals, BG did not influence body weight for both qualitative and quantitative analyses.

In the present study genetic background, obesity induction models, time after induction of obesity to start BG ingestion, and duration of BG treatment varied largely among the studies, which makes translational comparisons difficult [25]. In addition, the experimental findings suggest that the effects of BG vary according to the route of administration, average molecular weight, differences in dose, purity and water-solubility, [12,40]. Recently Markovina et al. summarized the results and efficacy of different sources of BG and highlighted that, in general, it is complicated to provide recommendations since clinical details of BG type and dosage are not always clear [41]. Because of these

considerations, constant improvement is needed to adjust preclinical models, so that they can significantly reflect clinical observations and processes [25].

Since BG reduce glucose and lipid absorption by forming a gelatinous barrier in the intestine [19,42], it was expected a consequent reduction in body weight. Although the barrier effect inherent to fibers has been described and valued, it can be assumed that it is transient [43]. In this sense, the metabolic benefits of BG ingestion in relation to blood glucose and lipoprotein profile might be related to other pathways besides the barrier effect. Fiber-rich diets increase the intestinal production of short-chain fatty acids (SCFA) as acetate, propionate and butyrate, leading to higher microbial diversity and inflammation and insulin resistance reduction [44,45]. Although many studies seek an association between prebiotics/probiotics and body weight reduction, this outcome is generally quite discrete, even in long-term supplementation [46]. This way, the use of such agents should be considered not for body weight reduction, but preventively to control insulin resistance and dyslipidemia. In the context of metabolic disorders, these effects are of clinical relevance [46]. However, the mechanisms by which BG beneficially regulate the intestinal microbial population remain under debate [47].

In models with obese animals, we found that yeast BG consumption reduced body weight in 75% of studies (based on qualitative analysis). However, it is important to consider that even though qualitative analysis indicated a significant reduction in body weight for obese animals, the amount of weight loss seems irrelevant. It is known that BG may induce satiety, contributing to explain the slight reduction in body weight observed after BG ingestion group. Shituleni et al., observed that obese mice supplemented with yeast BG had lower food intake and significant weight loss compared to the placebo group [39]. Some properties of BG including gut swelling, increased chyme viscosity and consequent delay in gastric emptying could contribute to food intake reduction [48,49]. Thus, the presence of

fibers in the stomach can generate an early feeling of fullness, although it is also of short duration [43].

Another important factor may be attributed to changes in the gut microbiota after BG consumption [38,50]. Treatment with yeast BG suppress gut inflammation, altering the microbiota composition and ultimately increasing the immune regulatory SCFA production [51]. The coexisting microorganisms in the digestive tract, can modify various chemicals triggering host reactions that modulate important effects on immunity and metabolism [52]. The gut microbiota can be modulated by the diet and lead to changes in the balance between the different bacterial phyla. Thus, those with greater capacity to extract energy from certain macronutrients such as fiber predominate [53]. SCFA and polysaccharide metabolites, obtained through the enzymatic action of the intestinal microbiota, play important roles in gene expression, proliferation, chemotaxis, differentiation and apoptosis of animal cells [54]. Changes in energy extraction capacity, even if slight, can prove to be significant over time, impacting on body weight [53]. Another possible evidence of BG effects on the microbiota is the increased abundance of *Akkermansia muciniphila*, a bacterium inversely associated with insulin resistance [38].

Despite being more studied in research involving immunological parameters, there is parallel evidence that yeast BG performs similar metabolic activity to cereal-BG such as oats and barley [18,55]. The mechanism involved is related to the formation of a gelatinous layer that acts as a barrier for glucose and lipids absorption on the absorptive surface of the intestine, leading to a lower plasma concentration of them [56]. It is also described the hypothesis that the gel layer, formed by the fibers, generates a possible delay in the digestive enzymes action on starch. It could result in a reduction of carbohydrates absorption and, consequently, a reduction in blood glucose [57]. Yeast BG also interferes with liver lipid metabolism, expressively changing the transcriptional profiles, and leading to a reduced lipid

accumulation in obese mice livers [37]. Additionally, this fiber can modulate the immune response, decreasing the insulin resistance linked to obesity [58]. Taken together, these facts can ultimately contribute to weight loss. Thus, there are many different and indirect ways in which BG can affect the metabolism and, notably, the body weight.

Currently type 2 diabetes and obesity are considered subclinical inflammatory states and BG are among the strategies with the power to mitigate the inflammatory condition, by reducing the production of pro inflammatory cytokines. Such results may lead to an improvement in the metabolic status [38]. But it is necessary to be aware that BG structural differences depend on the source and it can promote changes in their properties, resulting in specific different outcomes [12]. In this systematic review, a statistically significant difference in body weight was not found in any of the studies involving both obese and non-obese animals.

Regarding the risk of bias assessed by SYRCLE RoB tool [27], our results are in agreement with those found by other systematic reviews of preclinical studies [59,60]. In studies involving animals, it is relatively common to observe biases due to the lack of blinding and randomization [60], essential items to avoid subjective outcome measurements and to reduce measurement bias [61]. Related to the quality criteria accessed through the ARRIVE guidelines [28], we observed that the categories “study design” and “sample size” received the lowest ratings. Evaluating the quality of reporting interventional animal studies, Ting et al. [62] reported that none of the 41 studies described sample size calculation, as well as the reporting of randomization and assessor blinding occurred in respectively 17.1% and 29.3% of the studies. Although the sample calculation has not been demonstrated in any article, it is assumed that most of the studies have performed it, since for the approval in animal research ethics committee this definition is usually mandatory in order to avoid animal misuse. However, due to their importance, these details should not be omitted [62]. In this

sense, limitations of the present research protocol relate to lack of information in several studies such as sample size calculation, randomization, and lack of blinding. Though, overall scores of the ARRIVE guidelines indicated an average of 82% (Table 4).

BG ingestion seems to be harmless [34]. We did not find toxicity or side effects reports in any study. Even in humans, high doses such as 15g/day have already been used without damage, which proves the safety of this supplement [63]. Flatulence, diarrhea and abdominal discomfort have been reported for humans, but they are usually discreet and it is not necessary to suspend the treatment [63,64].

Systematic reviews can facilitate the translation of research results from animals to humans [65]. Animal studies, however, differ from clinical studies in some aspects, such as the diversity of animal species, experimental design, and study characteristics. According to the Collaborative Approach to Meta-Analysis and Review of Animal Data from Experimental Studies - CAMARADES (www.camarades.info), heterogeneity over 60% is very common in meta-analysis using animal studies. Instead of aborting meta-analysis, random effect model is indicated, which better fits the variation in animal studies [66]. Additionally, these animal studies are generally present a reduced sample (around 10 animals per group), and slightly different studies of an individual intervention are often performed across many laboratories. There is also a great emphasis on minimizing variance through the use of inbred strains, pathogen free environments, and specific handling conditions. Thus, it is recommended using random effects models when I^2 values are greater than 50% [67].

5. Conclusions

The ingestion of yeast BG promotes slight to somewhat irrelevant body weight losses in obese rodents without affecting body weight of non-obese animals.

Author contributions

LJP, MGZ, EFA, TMSVG and MCAP: conception and design of the study. RRL, TMSVG, and LJP: performed statistical analyses, and interpretation of data. MMC, JCRC, and LJP: literature searches, data extraction, and independent reviewing. MMC, JCRC, MGZ, EFA, TMSVG, MCAP, RRL and LJP: Results checking, manuscript drafting and revision, and approval of final version.

Acknowledgments

National Council for Scientific and Technological Development (CNPq), the Higher Education Personnel Improvement Coordination (CAPES) and the Minas Gerais State Research Support Foundation (FAPEMIG).

Conflict of interest statement

The authors declare no conflict of interest.

References

- [1] Lee CJ, Sears CL, Maruthur N. Gut microbiome and its role in obesity and insulin resistance. *Ann N Y Acad Sci* 2020;1461:37–52. <https://doi.org/10.1111/nyas.14107>.
- [2] Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *J Am Med Assoc* 2006;295:1549–55. <https://doi.org/10.1001/jama.295.13.1549>.
- [3] Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014;384:766–81. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60460-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60460-8).
- [4] Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature* 2006;444:840–6. <https://doi.org/10.1038/nature05482>.
- [5] DeFronzo RA, Ferrannini E, Groop L, Henry RR, Herman WH, Holst JJ, et al. Type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Prim* 2015;1:1–22. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.19>.
- [6] Garvey WT, Mechanick JI, Brett EM, Garber AJ, Hurley DL, Jastreboff AM, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Comprehensive Clinical Practice Guidelines For medical Care of Patients with Obesity. *Endocr Pract* 2016;22:1–203. <https://doi.org/10.4158/EP161365.GL>.
- [7] Bray GA, Heisel WE, Afshin A, Jensen MD, Dietz WH, Long M, et al. The science of obesity management: An endocrine society scientific statement. *Endocr Rev* 2018;39:79–132. <https://doi.org/10.1210/er.2017-00253>.
- [8] Soleymani T, Daniel S, Garvey WT. Weight maintenance: Challenges, tools and

- strategies for primary care physicians. *Obes Rev* 2016;17:81–93.
<https://doi.org/10.1111/obr.12322>.
- [9] Thompson S V., Hannon BA, An R, Holscher HD. Effects of isolated soluble fiber supplementation on body weight, glycemia, and insulinemia in adults with overweight and obesity: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2017;106:1514–28. <https://doi.org/10.3945/ajcn.117.163246>.
- [10] Stier H, Ebbeskotte V, Gruenwald J. Immune-modulatory effects of dietary Yeast Beta-1,3/1,6-D-glucan. *Nutr J* 2014;13:38. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-13-38>.
- [11] Rahar S, Swami G, Nagpal N, Nagpal MA, Singh GS. Preparation, characterization, and biological properties of β -glucans. *J Adv Pharm Technol Res* 2011;2:94–103. <https://doi.org/10.4103/2231-4040.82953>.
- [12] Han B, Baruah K, Cox E, Vanrompay D, Bossier P. Structure-Functional Activity Relationship of β -Glucans From the Perspective of Immunomodulation: A Mini-Review. *Front Immunol* 2020;11:658. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00658>.
- [13] Shen XL, Zhao T, Zhou Y, Shi X, Zou Y, Zhao G. Effect of oat β -glucan intake on glycaemic control and insulin sensitivity of diabetic patients: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrients* 2016;8. <https://doi.org/10.3390/nu8010039>.
- [14] Ho HVTT, Sievenpiper JL, Zurbau A, Blanco Mejia S, Jovanovski E, Au-Yeung F, et al. 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;116:1369–82. <https://doi.org/10.1017/S000711451600341X>.
- [15] 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.

- <https://doi.org/10.3305/nh.2015.31.1.7597>.
- [16] Akramiene D, Kondrotas A, Didziapetriene J, Kevelaitis E. Effects of beta-glucans on the immune system. *Medicina (Kaunas)* 2007;43:597–606.
- [17] Silva VO, Lobato RV, Andrade EF, De Macedo CG, Napimoga JTC, Napimoga MH, et al. β -Glucans (*Saccharomyces cerevisiae*) reduce glucose levels and attenuate alveolar bone loss in diabetic rats with periodontal disease. *PLoS One* 2015;10:e0134742. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0134742>.
- [18] Vieira Lobato R, De Oliveira Silva V, Francelino Andrade E, Ribeiro Orlando D, Gilberto Zangeronimo M, Vicente de Sousa R, et al. Metabolic effects of β -glucans (*Saccharomyces cerevisiae*) per os administration in rats with streptozotocin-induced diabetes. *Nutr Hosp* 2015;32:256–64. <https://doi.org/10.3305/nh.2015.32.1.9013>.
- [19] de Araújo T V., Andrade EF, Lobato R V., Orlando DR, Gomes NF, de Sousa R V., et al. Effects of beta-glucans ingestion (*Saccharomyces cerevisiae*) on metabolism of rats receiving high-fat diet. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)* 2017;101:349–58. <https://doi.org/10.1111/jpn.12452>.
- [20] Bacha U, Nasir M, Iqbal S, Anjum AA. Nutraceutical, Anti-Inflammatory, and Immune Modulatory Effects of β -Glucan Isolated from Yeast. *Biomed Res Int* 2017;2017:1–14. <https://doi.org/10.1155/2017/8972678>.
- [21] Mosikanon K, Arthan D, Kettawan A, Tungtrongchitr R, Prangthip P. Yeast β -Glucan Modulates Inflammation and Waist Circumference in Overweight and Obese Subjects. *J Diet Suppl* 2017;14:173–85. <https://doi.org/10.1080/19390211.2016.1207005>.
- [22] Rahmani J, Miri A, Černevičiūtė R, Thompson J, de Souza NN, Sultana R, et al. Effects of cereal beta-glucan consumption on body weight, body mass index, waist circumference and total energy intake: A meta-analysis of randomized controlled trials.

- Complement Ther Med 2019;43:131–9. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2019.01.018>.
- [23] Strączkowski M, Nikolajuk A, Majewski R, Filarski R, Stefanowicz M, Matulewicz N, et al. The effect of moderate weight loss, with or without (1, 3)(1, 6)- β -glucan addition, on subcutaneous adipose tissue inflammatory gene expression in young subjects with uncomplicated obesity. *Endocrine* 2018;61:275–84. <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1619-z>.
- [24] Fernandes MR, Lima NV de, Rezende KS, Santos ICM, Silva IS, Guimarães R de CA. Animal models of obesity in rodents. An integrative review. *Acta Cir Bras* 2016;31:840–4. <https://doi.org/10.1590/s0102-865020160120000010>.
- [25] Kleinert M, Clemmensen C, Hofmann SM, Moore MC, Renner S, Woods SC, et al. Animal models of obesity and diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 2018;14:140–62. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.161>.
- [26] Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372. <https://doi.org/10.1136/BMJ.N71>.
- [27] Hooijmans CR, Rovers MM, de Vries RB, Leenaars M, Ritskes-Hoitinga M, Langendam MW. SYRCLE’s risk of bias tool for animal studies. *BMC Med Res Methodol* 2014;14:43. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-14-43>.
- [28] Kilkeny C, Browne W, Cuthill IC, Emerson M, Altman DG. Animal research: Reporting in vivo experiments: The ARRIVE guidelines. *Br J Pharmacol* 2010;160:1577–9. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2010.00872.x>.
- [29] Kilkeny C, Browne WJ, Cuthill IC, Emerson M, Altman DG. Improving Bioscience Research Reporting: The ARRIVE Guidelines for Reporting Animal Research. *PLoS Biol* 2010;8:e1000412. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1000412>.

- [30] Javed F, Kellesarian SV, Abduljabbar T, Abduljabbar AT, Akram Z, Vohra F, et al. Influence of involuntary cigarette smoke inhalation on osseointegration: a systematic review and meta-analysis of preclinical studies. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2018;47:764–72. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2017.11.009>.
- [31] Schwarzer G, Mair P, Hatzinger R. meta : An R Package for Meta-Analysis meta : An R Package for Meta-Analysis. *R News* 2007;7:40–5.
- [32] R Development Core Team, Core TR. R: A Language and Environment for Statistical Computing 2018.
- [33] Sterne JACC, Sutton AJ, Ioannidis JPAA, Terrin N, Jones DR, Lau J, et al. Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomised controlled trials 2011;343. <https://doi.org/10.1136/bmj.d4002>.
- [34] Babíček K, Čechová I, Simon RR, Harwood M, Cox DJ. Toxicological assessment of a particulate yeast (1,3/1,6)- β -d-glucan in rats. *Food Chem Toxicol* 2007;45:1719–30. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2007.03.013>.
- [35] Waszkiewicz-Robak B, Bartnikowska E. Effects of spent brewer’s yeast and biological beta-glucans on selected parameters of lipid metabolism in blood and liver in rats. *J Anim Feed Sci* 2009;18:699–708. <https://doi.org/10.22358/jafs/66443/2009>.
- [36] Preece KE, Glávits R, Murbach TS, Endres JR, Hirka G, Vértesi A, et al. Assessment of toxicological potential of sodium carboxymethyl beta-glucan, a novel beta-glucan. *Food Chem Toxicol* 2021;152:112226. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.fct.2021.112226>.
- [37] 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;65:9665–74. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.7b03782>.

- [38] Cao Y, Zou S, Xu H, Li M, Tong Z, Xu M, et al. Hypoglycemic activity of the Baker's yeast β -glucan in obese/type 2 diabetic mice and the underlying mechanism. *Mol Nutr Food Res* 2016;60:2678–90. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201600032>.
- [39] Shituleni SA, Gan F, Nido SA, Mengistu BM, Khan AZ, Liu Y, et al. Effects of yeast polysaccharide on biochemical indices, antioxidant status, histopathological lesions and genetic expressions related with lipid metabolism in mice fed with high fat diet. *Bioact Carbohydrates Diet Fibre* 2016;8:51–7. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bcdf.2016.10.001>.
- [40] Kimura Y, Sumiyoshi M, Suzuki TT, Suzuki TT, Sakanaka M. Inhibitory effects of water-soluble low-molecular-weight β -(1,3–1,6) d-glucan purified from *Aureobasidium pullulans* GM-NH-1A1 strain on food allergic reactions in mice. *Int Immunopharmacol* 2007;7:963–72. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.intimp.2007.03.003>.
- [41] Markovina N, Banjari I, Bucevic Popovic V, Kadic AJ, Puljak L. Efficacy and safety of oral and inhalation commercial beta-glucan products: Systematic review of randomized controlled trials. *Clin Nutr* 2019;39:40–8. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.01.003>.
- [42] Guillarducci JS, Marcelino BAR, Konig IFM, Orlando TM, Varaschin MS, Pereira LJ, et al. Therapeutic Effects of Different Doses of Prebiotic (Isolated from *Saccharomyces cerevisiae*) in Comparison to n-3 Supplement on Glycemic Control, Lipid Profiles and Immunological Response in Diabetic Rats. *Diabetol Metab Syndr* 2020;Ahead to p:69. <https://doi.org/10.1186/s13098-020-00576-6>.
- [43] Slavin JL. Dietary fiber and body weight. *Nutrition* 2005;21:411–8. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2004.08.018>.
- [44] Saad MJA, Santos A, Prada PO. Linking Gut Microbiota and Inflammation to Obesity and Insulin Resistance. *Physiology* 2016;31:283–93.

- <https://doi.org/10.1152/physiol.00041.2015>.
- [45] Sonnenburg ED, Smits SA, Tikhonov M, Higginbottom SK, Wingreen NS, Sonnenburg JL. Diet-induced extinction in the gut microbiota compounds over generations. *Nature* 2016;529:212–5. <https://doi.org/10.1038/nature16504>.
- [46] Depommier C, Everard A, Druart C, Plovier H, Van Hul M, Vieira-Silva S, et al. Supplementation with *Akkermansia muciniphila* in overweight and obese human volunteers: a proof-of-concept exploratory study n.d. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0495-2>.
- [47] Muthuramalingam K, Kim Y, Cho M. B-Glucan, “the Knight of Health Sector”: Critical Insights on Physiochemical Heterogeneities, Action Mechanisms and Health Implications. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2021;0:1–37. <https://doi.org/10.1080/10408398.2021.1908221>.
- [48] Johansen HN, Knudsen KEB, 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. <https://doi.org/10.1079/BJN19960138>.
- [49] Aravind N, Sissons M, Egan N, Fellows CM, Blazek J, Gilbert EP. Effect of β -Glucan on Technological, Sensory, and Structural Properties of Durum Wheat Pasta. *Cereal Chem* 2012;89:84–93. <https://doi.org/10.1094/CCHEM-08-11-0097>.
- [50] Everard A, Matamoros S, Geurts L, Delzenne NM, Cani PD. *Saccharomyces boulardii* Administration Changes Gut Microbiota and Reduces Hepatic Steatosis, Low-Grade Inflammation, and Fat Mass in Obese and Type 2 Diabetic db/db Mice. *MBio* 2014;5. <https://doi.org/10.1128/mBio.01011-14>.
- [51] Gudi R, Suber J, Brown R, Johnson BM, Vasu C. Pretreatment with Yeast-Derived Complex Dietary Polysaccharides Suppresses Gut Inflammation, Alters the Microbiota

- Composition, and Increases Immune Regulatory Short-Chain Fatty Acid Production in C57BL/6 Mice. *J Nutr* 2020;150:1291–302. <https://doi.org/10.1093/jn/nxz328>.
- [52] Fan Y, Pedersen O. Gut microbiota in human metabolic health and disease. *Nat Rev Microbiol* 2020;1–17. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-0433-9>.
- [53] Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006;444:1027–31. <https://doi.org/10.1038/nature05414>.
- [54] Corrêa-Oliveira R, Fachi JL, Vieira A, Sato FT, Vinolo MAR. Regulation of immune cell function by short-chain fatty acids. *Clin Transl Immunol* 2016;5:e73. <https://doi.org/10.1038/CTI.2016.17>.
- [55] Vetvicka V, Vetvickova J. Effects of yeast-derived β -glucans on blood cholesterol and macrophage functionality. *J Immunotoxicol* 2009;6:30–5. <https://doi.org/10.1080/15476910802604317>.
- [56] Reyna NY, Cano C, Bermúdez VJ, Medina MT, Souki AJ, Ambard M, et al. Sweeteners and beta-glucans improve metabolic and anthropometrics variables in well controlled type 2 diabetic patients. *Am J Ther* 2003;10:438–43.
- [57] Battilana P, Ornstein K, Minehira K, Schwarz JM, Acheson K, Schneiter P, et al. Mechanisms of action of beta-glucan in postprandial glucose metabolism in healthy men. *Eur J Clin Nutr* 2001;55:327–33. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1601160>.
- [58] 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;66:621–9. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.7b04921>.
- [59] Osorio Parra MM, Elangovan S, Lee C-T. Specialized pro-resolving lipid mediators in experimental periodontitis: A systematic review. *Oral Dis* 2018;Ahead of p.

- <https://doi.org/10.1111/odi.12979>.
- [60] Kilkenny C, Parsons N, Kadyszewski E, Festing MFW, Cuthill IC, Fry D, et al. Survey of the Quality of Experimental Design, Statistical Analysis and Reporting of Research Using Animals. *PLoS One* 2009;4. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0007824>.
- [61] Ma B, Xu J, Wu W, Liu H, Kou C, Liu N, et al. Survey of basic medical researchers on the awareness of animal experimental designs and reporting standards in China. *PLoS One* 2017;12:e0174530. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174530>.
- [62] Ting KHJ, Hill CL, Whittle SL. Quality of reporting of interventional animal studies in rheumatology: A systematic review using the ARRIVE guidelines. *Int J Rheum Dis* 2015;18:488–94. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.12699>.
- [63] Nicolosi R, Bell SJ, Bistrrian BR, Greenberg I, Forse RA, Blackburn GL. Plasma lipid changes after supplementation with beta-glucan fiber from yeast. *Am J Clin Nutr* 1999;70:208–12.
- [64] Santas J, Lázaro E, Cuñé J. Effect of a polysaccharide-rich hydrolysate from *Saccharomyces cerevisiae* (LipiGo®) in body weight loss: randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial in overweight and obese adults. *J Sci Food Agric* 2017;97:4250–7. <https://doi.org/10.1002/jsfa.8301>.
- [65] Perel P, Roberts I, Sena E, Wheble P, Briscoe C, Sandercock P, et al. Comparison of treatment effects between animal experiments and clinical trials: Systematic review. *Br Med J* 2007;334:197–200. <https://doi.org/10.1136/bmj.39048.407928.BE>.
- [66] Hooijmans C, IntHout J, Ritskes-Hoitinga M, Rovers M. Meta-analyses of animal studies: an introduction of a valuable instrument to further improve healthcare. *ILAR J* 2014;55:418–26. <https://doi.org/10.1093/ILAR/ILU042>.
- [67] Vesterinen H, Sena E, Egan K, Hirst T, Churolov L, Currie G, et al. Meta-analysis of

data from animal studies: a practical guide. *J Neurosci Methods* 2014;221:92–102.

<https://doi.org/10.1016/J.JNEUMETH.2013.09.010>.

Figure 1. Flow diagram of the screened articles adapted from the PRISMA statement.

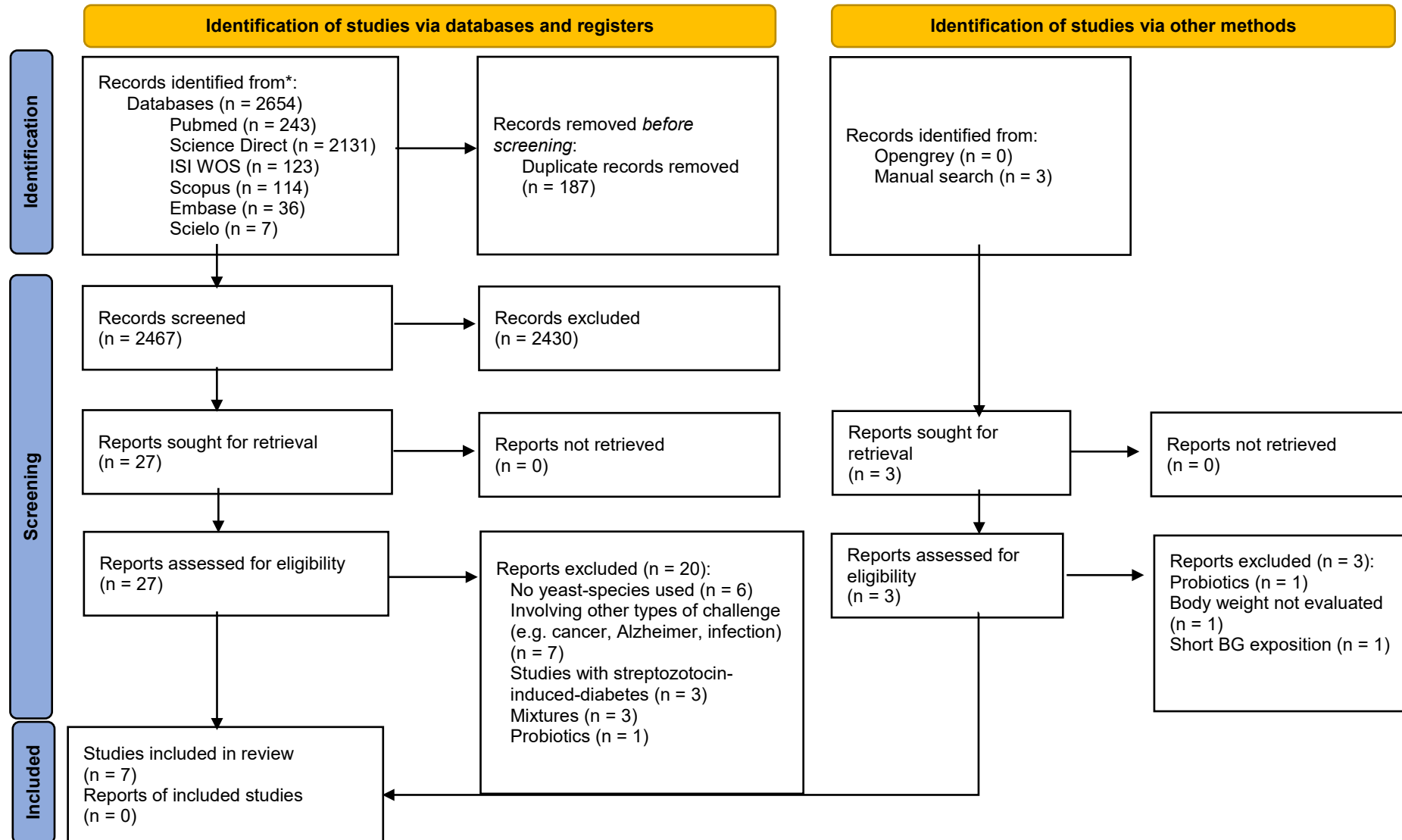


Figure 2. Forest plot and meta-analysis of BG on body weight of obese and non-obese rodents.

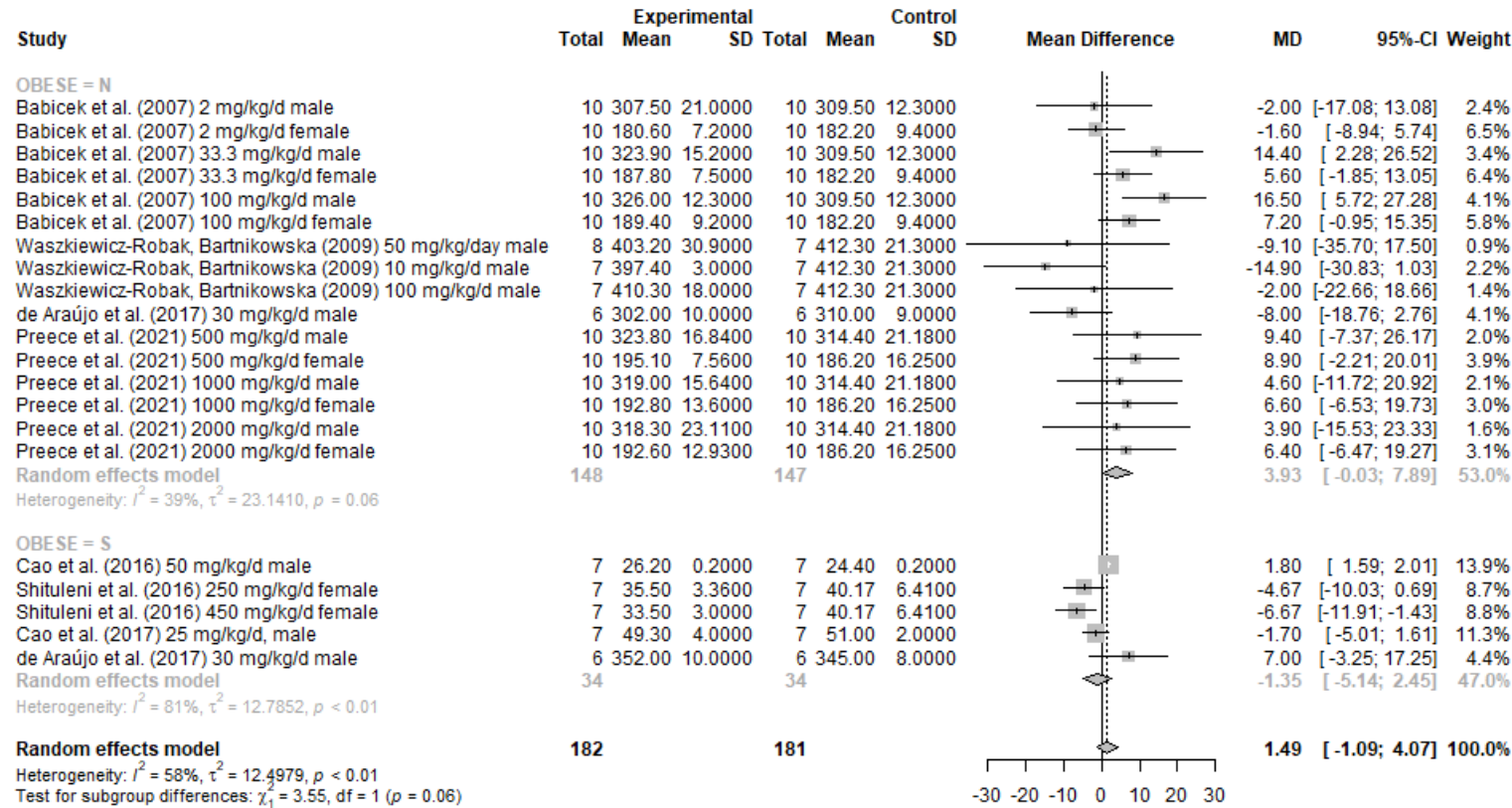


Table 1: Data extraction of the selected non-obese and obese animal studies.

References	Animal Model (specie, sex, age) and Randomization	Specie and purity	Groups and dose of BG	Experimental period	Body weight evaluation	Statistical analysis [#]	Effects of BG on the body weight	Obesity status
Babiček et al. (2007) [34]	<p>Acute model:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Brl-Han:WIST@Jcl rats ▪ male and female ▪ 5 weeks old <p>Sub-chronic model:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ SPF Fisher CDF (F-344)/CrI BR rats (sub-chronic model) ▪ male and female ▪ 5-6 weeks old 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Saccharomyces cerevisiae</i> ▪ Purity: > 75% 	<p>Acute toxicity study:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Control group ▪ Intervention group: <ul style="list-style-type: none"> - dose: 2000 mg/Kg <p>body weight (bw)/day n=10 (5/group)</p> <p>Sub-chronic toxicity study:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Control group Intervention groups: <ul style="list-style-type: none"> ▪ dose: 2 mg/Kg bw/day ▪ dose: 33,3 mg/Kg bw/day ▪ dose: 100 mg/Kg bw/day <p>n=120</p> <p>60 male and 60 female were randomly selected according to weight criteria and allocated in 4 groups (ou 10/sex/group ?)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 14 days <p>91 days</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ once a week 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ t-test <p>ANOVA</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ no statistically significant difference 	non-obese
Waszkiewicz-Robak et al. (2009) [35]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wistar rats ▪ male ▪ age non mentioned 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Saccharomyces cerevisiae</i> ▪ Purity: 92% 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Control: standard diet ▪ Intervention groups: <ul style="list-style-type: none"> - BG 10 mg/Kg bw/day 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 42 days 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ daily 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ANOVA 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ no statistically significant difference 	non-obese

			- BG 100 mg/Kg bw/day - Dried spent brewer's yeast 50 mg/Kg bw/day					
			n=29 (dried spent brewer's yeast group=8; the other one's=7/group). After eating, all rats were fed ad libitum diet containing cholesterol					
Araújo et al. (2017) [19]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wistar rats ▪ male ▪ 3 weeks old 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Saccharomyces cerevisiae</i> ▪ Purity: > 60% 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Group C: control diet ▪ Group CB: control diet treated with BG 30 mg/Kg/day ▪ Group O: obese, high fat diet ▪ Group OB: obese, high fat diet treated with BG 30 mg/Kg/day 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 28 days (after 60 days of obesity induction) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ after 60 days of obesity induction and after 28 days of intervention 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ paired t-test 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ no statistically significant difference Obs: comparison of Groups CB x C 	non-obese
Preece et al., (2021) [36]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Han:WIST rats ▪ male and female ▪ age not mentioned 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Saccharomyces cerevisiae</i> ▪ 90% 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 40 male and 40 female divided separately in 4 groups: ▪ 0 (control group) ▪ BG 500 mg/Kg bw/day ▪ BG 1000 mg/Kg 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 28 days 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ twice a week 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ one-way ANOVA followed by Duncan's multiple range test 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ no statistically significant difference ▪ Obs: transitorially between 21-24 days it was a difference in weight gain in 	non-obese

			bw/day				female using middle-dose (1000 mg)	
			<ul style="list-style-type: none"> ▪ BG 2000 mg/Kg bw/day 					
			n=80 (10/sex/group)					
Cao et al. (2016) [38]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ C57BL/6 mice ▪ male and female ▪ 7 weeks old 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Baker's yeast β-(1\rightarrow3)-glucan (BYG) (<i>Saccharomyces cerevisiae</i>) ▪ Purity: 99% 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ND group (normal diet), n=10 ▪ HF group (high fat), n=30 ▪ PRE group (high fat + BG 50 mg/Kg/day), n=10 <p>After 30 days, streptozotocin-induced diabetes in mice of the HF and PRE groups. Then, HF group was subdivided into three new groups.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ MODEL group (high fat diet + saline), n=8 ▪ POST group (high fat diet + BG 50 mg/Kg/day), n=8 ▪ MET (high fat diet + metformin 50 mg/Kg/day), n=8 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ first fase: 30 days (period of evaluation) ▪ streptozotocin diabetes induction: from day 31 to day 40 ▪ second fase: day 41 to day 120 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ at the beginning and end of the first fase (30 days) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Paired-samples t-test (among two groups) and one-way ANOVA with Bonferroni's post-hoc test (among multiple groups) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ statistically significant decrease ▪ Obs: body weight of the PRE (high fat/BG) group was significantly lowered compared with HF group (high fat) in the day 30 (first fase), before streptozotocin-induced diabetes. 	obese
Shituleni et al. (2016) [39]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ICR mice ▪ female ▪ 4 weeks old 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Saccharomyces cerevisiae</i> ▪ Purity: > 25% 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Group A: control diet ▪ Group B: high fat diet (HFD) ▪ Group C: HFD + 250 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 49 days 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ once a week 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ one-way ANOVA followed by the Student-Newman-Keuls post hoc test 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ statistically significant decrease 	obese

			mg/kg yeast polysaccharide (YPS) 3 times a week					
			▪ HFD + 450 mg/kg YPS 3 times a week					
			n=60 (15/group) (n=7/group for the body weight evaluation)					
Cao et al. (2017) [37]	▪ ob/ob mice C57BLKS.B6.V-Lepob/Nju ▪ male ▪ 11-12 weeks old	▪ Baker's yeast β -(1 \rightarrow 3)-glucan (BYG) (<i>Saccharomyces cerevisiae</i>) ▪ Purity: 99%	▪ Control group: water ▪ Treated group: BYG 25 mg/Kg/day n=14 (7/group)	▪ 28 to 35 days with BYG diet; sacrificed at the age of 4–5 months	▪ at the beginning and after 25 days of use of the BYG	▪ Student's t-test	▪ statistically significant decrease	obese
Araújo et al. (2017) [19]	▪ Wistar rats ▪ male ▪ 3 weeks old	▪ <i>Saccharomyces cerevisiae</i> ▪ Purity: > 60%	▪ Group C: control diet ▪ Group CB: control diet treated with BG 30 mg/Kg/day ▪ Group O: obese, high fat diet ▪ Group OB: obese, high fat diet treated with BG 30 mg/Kg/day n=24 (6/group)	▪ 28 days (after 60 days of obesity induction)	▪ after 60 days to obesity induction and after 4 weeks of intervention	▪ paired t-test	▪ no statistically significant decrease Obs: comparison of Groups OB x O	obese

Table 2: Assessment of risk of bias in included studies.

STUDIES	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
Non-obese animals										
Babíček et al., (2007) [34]	+	+	-	-	-	+	-	+	+	?
Waszkiewicz-Robak et al., (2009) [35]	+	+	-	-	-	+	-	+	+	?
Araújo et al., (2017) [19]	+	+	+	-	-	+	-	+	+	+
Preece et al., (2021) [36]	+	+	-	-	-	+	-	+	+	+
Obese animals										
Cao et al., (2016) [38]	+	-	-	-	-	+	-	?	+	+
Shituleni et al., (2016) [39]	+	+	+	-	-	+	-	-	?	?
Cao et al., (2017) [37]	+	+	-	-	-	+	-	+	+	?
Araújo et al., (2017) [19]	+	+	+	-	-	+	-	+	+	+

A: Sequence generation. B: Baseline characteristics. C: Allocation concealment. D: Random housing. E: Blinding of participants and personnel. F: Random outcome assessment. G: Blinding of outcome assessment. H: Incomplete outcome data. I: Selective outcome reporting. J: Other bias. +: Yes (Low risk of bias). ?: Unclear. -: No (High risk of bias).

Table 3: Scores of quality assessment according ARRIVE guidelines of the animal model included studies.

Studies	ARRIVE items																				Total
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	
Non-obese animals																					
Babiček et al., (2007) [34]	1	1	2	1	2	1	1	2	2	1	1	2	1	1	2	2	2	2	2	1	30
Waszkiewicz-Robak et al., (2009)[35]	1	1	2	1	2	1	2	1	1	1	1	2	2	1	2	2	1	1	2	1	28
Araújo et al., (2017) [19]	1	1	2	1	2	1	2	2	2	1	1	1	2	1	2	2	1	2	1	2	30
Preece et al., (2021) [36]	1	1	2	1	1	1	1	1	2	1	1	2	2	1	2	2	2	2	2	2	30
Obese animals																					
Cao et al., (2016) [38]	1	2	2	1	2	1	2	2	0	1	1	2	2	1	1	2	1	1	2	2	29
Shituleni et al., (2016) [39]	1	1	2	1	2	1	2	2	2	1	1	2	2	1	1	2	1	1	2	2	30
Cao et al., (2017) [37]	1	1	2	1	2	1	2	2	0	1	1	2	2	1	1	2	1	1	2	2	28
Araújo et al., (2017) [19]	1	1	2	1	2	1	2	2	2	1	1	1	2	1	2	2	1	2	1	2	30
Category Score (Quality Obtained)	8	9	16	8	15	8	14	14	11	8	8	14	15	8	13	16	10	12	14	14	235
Maximum Score Expected (Quality Expected)	8	16	16	8	16	16	16	16	16	16	8	16	16	8	16	16	16	16	16	16	288
Ratio Quality Score/Maximum Score	1	0,56	1	1	0,94	0,50	0,88	0,88	0,69	0,50	1	0,88	0,94	1	0,94	1	0,63	0,75	0,88	0,88	0,82

A: title. B: abstract. C: introduction-background. D: introduction-objectives. E: methods-ethical statement. F: study design. G: experimental procedure. H: Experimental animals. I: housing and husbandry. J: sample size. K: allocation. L: experimental outcomes. M: statistics. N: results-baseline data. O: number analyzed. P: outcome, and estimation. Q: adverse events. R: discussion-interpretation/scientific implications. S: general applicability/relevance. T: funding. Total: represents total score obtained by each manuscript out of a maximum of 36 points.

Supplemental file 1

Chart 1. Search strategy on databases

<p>PUBMED</p> <p>(“yeast” OR “<i>saccharomyces</i>” OR “baker” OR “zymosan” OR “Sizofiran” OR “Lentinan”) AND (“beta-glucan” OR “beta glucans” OR “β-glucan”) AND (“body weight” OR “obesity” OR “overweight” OR “weight loss” OR “weight gain” OR “BMI” OR “body mass index”)</p> <p>Use of MeSH/entry therms</p>
<p>SCOPUS</p> <p>TITLE-ABS-KEY (“yeast” OR “<i>saccharomyces</i>” OR “baker” OR “zymosan” OR “sizofiran” OR “lentinan”) AND TITLE-ABS-KEY ("beta-glucan" OR "beta glucans" OR "β-glucan") AND TITLE-ABS-KEY ("body weight" OR "obesity" OR "overweight" OR "weight loss" OR "weight gain" OR "BMI" OR "body mass index")</p>
<p>WEB OF SCIENCE COCHRANE PROQUEST</p> <p>TOPIC: (“yeast” OR “<i>Saccharomyces</i>” OR “Zymosan”) AND TOPIC: (“beta-glucan” OR “beta glucans”) OR “βglucan”) AND TOPIC: (“body weight” OR “BMI”) OR “body mass index”)</p>
<p>EMBASE</p> <p>“Yeast” AND “beta glucan” AND “body weight”</p>
<p>ScienceDirect</p> <p>(“yeast” OR “<i>Saccharomyces</i>”) AND (“beta glucan” OR “β glucan”) AND (“body weight” OR “BMI” OR “body mass index” OR “overweight” OR “obesity”)</p>
<p>Scielo</p> <p>(“β-glucans”) AND (“weight”)</p>
<p>Opengrey</p> <p>(“yeast” AND “beta glucan” AND “body weight”)</p>

Supplemental file 2: Articles excluded and reasons for exclusion (databases n = 20; manual search n = 3)

Author	Reason
Kuroiwa et al., (2005) [1] Kimura et al., (2007) [2] Chen et al., (2011) [3] Ubaidillah et al., (2015) [4] Chen et al., (2018) [5] Silva et al., (2018) [6]	Non-yeast species used
Shin et al., (2007) [7] Miranda et al., (2008) [8] Shi et al., (2016) [9] Shao et al., (2019) [10] Gudi et al., (2020) [11] Hiramoto et al., (2020) [12] Xu et al., (2020) [13]	Studies involving other types of challenge (e.g. cancer, Alzheimer, infection)
Liu et al., (2013) [14] Vieira Lobato et al., (2015) [15] Nehmi et al., (2021) [16]	Studies with streptozotocin-induced- diabetes
Saikia et al., (2018) [17] Guerrero-Bonmatty et al, (2020) [18] Yang et al., (2021) [19]	Mixtures
Everard et al., (2014) [20] Albuquerque et al., (2019) [21]	Probiotics
Anugraheni et al., (2020) [22]	Body weight not evaluated
Erisgin et al., (2018) [23]	Short BG exposition

References:

- [1] Kuroiwa Y, Nishikawa A, Imazawa T, Kanki K, Kitamura Y, Umemura T, et al. Lack of subchronic toxicity of an aqueous extract of *Agaricus blazei* Murrill in F344 rats. *Food Chem Toxicol* 2005;43:1047–53. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.fct.2005.02.007>.
- [2] Kimura Y, Sumiyoshi M, Suzuki TT, Suzuki TT, Sakanaka M. Inhibitory effects of water-soluble low-molecular-weight β -(1,3–1,6) d-glucan purified from *Aureobasidium pullulans* GM-NH-1A1 strain on food allergic reactions in mice. *Int Immunopharmacol*

- 2007;7:963–72. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.intimp.2007.03.003>.
- [3] Chen SN, Nan FH, Chen S, Wu JF, Lu CL, Soni MG. Safety assessment of mushroom β -glucan: subchronic toxicity in rodents and mutagenicity studies. *Food Chem Toxicol* 2011;49:2890–8. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2011.08.007>.
- [4] Ubaidillah NHN, Abdullah N, Sabaratnam V, Hafizah N, Ubaidillah NHN, Abdullah N, et al. Isolation of the intracellular and extracellular polysaccharides of *Ganoderma neojaponicum* (Imazeki) and characterization of their immunomodulatory properties. *Electron J Biotechnol* 2015;18:188–95. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ejbt.2015.03.006>.
- [5] Chen SN, Chang CS, Chen S, Soni M. Subchronic toxicity and genotoxicity studies of *Antrodia* mushroom β -glucan preparation. *Regul Toxicol Pharmacol* 2018;92:429–38. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2017.12.022>.
- [6] Silva AZ, Costa FPL, Souza IL, Ribeiro MC, Giordani MA, Queiroz DA, et al. Botryosphaeran reduces obesity, hepatic steatosis, dyslipidaemia, insulin resistance and glucose intolerance in diet-induced obese rats. *Life Sci* 2018;211:147–56. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.09.027>.
- [7] Shin HD, Yang KJ, Park BR, Son CW, Jang HJ, Ku SK. Antiosteoporotic effect of Polycan, β -glucan from *Aureobasidium*, in ovariectomized osteoporotic mice. *Nutrition* 2007;23:853–60. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2007.08.011>.
- [8] Miranda CCBO, Dekker RFH, Serpeloni JM, Fonseca EAI, Cólus IMS, Barbosa AM. Anticlastogenic activity exhibited by botryosphaeran, a new exopolysaccharide produced by *Botryosphaeria rhodina* MAMB-05. *Int J Biol Macromol* 2008;42:172–7. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2007.10.010>.
- [9] Shi S-HH, Yang W-TT, Huang K-YY, Jiang Y-LL, Yang G-LL, Wang C-FF, et al. β -glucans from *Coriolus versicolor* protect mice against *S. typhimurium* challenge by activation of macrophages. *Int J Biol Macromol* 2016;86:352–61. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2016.01.058>.
- [10] Shao S, Wang D, Zheng W, Li X, Zhang H, Zhao D, et al. A unique polysaccharide from *Hericium erinaceus* mycelium ameliorates acetic acid-induced ulcerative colitis rats by modulating the composition of the gut microbiota, short chain fatty acids levels and GPR41/43 receptors. *Int Immunopharmacol* 2019;71:411–22. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2019.02.038>.
- [11] Gudi R, Suber J, Brown R, Johnson BM, Vasu C. Pretreatment with Yeast-Derived Complex Dietary Polysaccharides Suppresses Gut Inflammation, Alters the Microbiota Composition, and Increases Immune Regulatory Short-Chain Fatty Acid Production in C57BL/6 Mice. *J Nutr* 2020;150:1291–302. <https://doi.org/10.1093/jn/nxz328>.
- [12] Hiramoto K, Nishioka J, Suzuki K. Innate immune activation and antitumor effects of *Lactobacillus*-fermented *Sparassis crispa* extract in mice. *J Funct Foods* 2020;75:104215. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2020.104215>.
- [13] Xu M, Mo X, Huang H, Chen X, Liu H, Peng Z, et al. Yeast β -glucan alleviates cognitive deficit by regulating gut microbiota and metabolites in A β 1–42-induced AD-like mice. *Int J Biol Macromol* 2020;161:258–70. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.05.180>.

- [14] Liu Y, Sun J, Rao S, Su Y, Li J, Li C, et al. Antidiabetic activity of mycelia selenium-polysaccharide from *Catathelasma ventricosum* in STZ-induced diabetic mice. *Food Chem Toxicol* 2013;62:285–91. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.fct.2013.08.082>.
- [15] Vieira Lobato R, De Oliveira Silva V, Francelino Andrade E, Ribeiro Orlando D, Gilberto Zangeronimo M, Vicente de Sousa R, et al. Metabolic effects of β -glucans (*Saccharomyces cerevisiae*) per os administration in rats with streptozotocin-induced diabetes. *Nutr Hosp* 2015;32:256–64. <https://doi.org/10.3305/nh.2015.32.1.9013>.
- [16] Nehmi VA, Murata GM, Moraes RCM de, Lima GCA, De Miranda DA, Radloff K, et al. A novel supplement with yeast β -glucan, prebiotic, minerals and *Silybum marianum* synergistically modulates metabolic and inflammatory pathways and improves steatosis in obese mice. *J Integr Med* 2021;19:439–50. <https://doi.org/10.1016/j.joim.2021.05.002>.
- [17] Saikia D, Manhar AK, Deka B, Roy R, Gupta K, Namsa ND, et al. Hypocholesterolemic activity of indigenous probiotic isolate *Saccharomyces cerevisiae* ARDMC1 in a rat model. *J Food Drug Anal* 2018;26:154–62. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jfda.2016.12.017>.
- [18] Guerrero-Bonmatty R, Gil-Fernández G, Rodríguez-Velasco FJ, Espadaler-Mazo J. A Combination of *Lactiplantibacillus plantarum* Strains CECT7527, CECT7528, and CECT7529 Plus Monacolin K Reduces Blood Cholesterol: Results from a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Nutrients* 2021;13:1206. <https://doi.org/10.3390/nu13041206>.
- [19] Yang Y, Ye H, Zhao C, Ren L, Wang C, Georgiev MI, et al. Value added immunoregulatory polysaccharides of *Hericium erinaceus* and their effect on the gut microbiota. *Carbohydr Polym* 2021;262:117668. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2021.117668>.
- [20] Everard A, Matamoros S, Geurts L, Delzenne NM, Cani PD. *Saccharomyces boulardii* Administration Changes Gut Microbiota and Reduces Hepatic Steatosis, Low-Grade Inflammation, and Fat Mass in Obese and Type 2 Diabetic db/db Mice. *MBio* 2014;5. <https://doi.org/10.1128/mBio.01011-14>.
- [21] Albuquerque RCMF, Brandão ABP, De Abreu ICME, Ferreira FG, Santos LB, Moreira LN, et al. *Saccharomyces boulardii* Tht 500101 changes gut microbiota and ameliorates hyperglycaemia, dyslipidaemia, and liver inflammation in streptozotocin-diabetic mice. *Benef Microbes* 2019;10:901–12. <https://doi.org/10.3920/BM2019.0056>.
- [22] Anugraheni I, Andarini S, Handayani D, Wihastuti TA. Black yeast beta glucan for insulin resistance prevention through IL-33, ST2 and leptin Level: An In vivo study of an obesity model using Sprague dawley rats. *Res J Pharm Technol* 2020;13:6077–80. <https://doi.org/10.5958/0974-360X.2020.01059.8>.
- [23] Erisgin Z, Takir S. The effect of beta glucan on MTX induced testicular damage in rats Investigation of the vascular effects of *Alchemilla vulgaris* liquid extracts View project 2018. <https://doi.org/10.1080/10520295.2017.1391407>.