

**INFLUÊNCIA DA CÁPSULA DE LIBERAÇÃO ILEAL DE ÓLEO DE PALMA E DE GLUTAMINA
 SOBRE PEPTÍDEOS INTESTINAIS GLP-1 EM PACIENTES COM DIABETES TIPO 2**

Luciana Arantes Soares¹, Tharsus Dias Takeuti¹
 Juverson Alves Terra-Júnior¹, Virmondes Rodrigues Júnior¹
 Roseli Aparecida da Silva Gomes¹, Alessandra Bazaga Baptista¹
 Osvaldo De Freitas², Eduardo Crema¹

RESUMO

Introdução: A terapia baseada em incretinas, constitui-se umas das alternativas para o tratamento do diabetes tipo 2 e redução do peso. O objetivo desse estudo foi avaliar se as cápsulas de óleo de palma de liberação ileal-LI e de glutamina- LI resultam no aumento da secreção de GLP-1 (Peptídeo-1 Glucagon). **Materiais e métodos:** Os participantes foram divididos em grupos: Diabético tipo 2 com Sobrepeso (Grupo 1) e diabético tipo 2 Obeso (Grupo 2), orientados a ingerirem uma cápsula de óleo de palma- LI e de glutamina- LI, 3 vezes ao dia, antes das principais refeições, durante dois meses. **Resultados:** No Grupo 1 houve um aumento da mediana do GLP-1 entre o tempo 0, tempo 1 e tempo 2 com valores de 4,25 pM (1,35- 32,5), 12,85 pM (2,5-28,6) e 17,75 pM (1,5-37,75), respectivamente. Para o Grupo 2 houve um aumento da mediana GLP-1 entre o tempo 0 de 15,10 pM (1-37,8), para 20,9 pM (2,60-37,3) no tempo 1 e 22,18 pM (3-34,9) no tempo 2. **Discussão:** Após a administração oral de nutrientes, uma resposta direcionada ao final do íleo provavelmente exerceria funções na redução da motilidade gastrointestinal, esvaziamento gástrico e velocidade do trânsito gastrointestinal, dados esses evidenciados na literatura científica como mecanismo de freio ileal. **Conclusão:** Apesar de haver um aumento dos peptídeos intestinais dos grupos analisados, foi sem significância estatística.

Palavras-chave: Íleo. Alimentos funcionais. Peptídeo semelhante ao glucagon. Diabetes mellitus. Obesidade.

1-Department of Digestive Surgery and Nutrition, Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM), Uberaba-MG, Brazil.

2-Department of Pharmaceutical Sciences, School of Pharmaceutical Sciences, Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto-SP, Brazil.

ABSTRACT

Influence ileal release of palm oil and glutamine on intestinal peptide GLP-1 in patients with type 2 diabetes and obesity

Introduction: The incretin-based therapy constitutes one of the alternatives for the treatment of type 2 diabetes and weight reduction. The aim of this study was to evaluate whether the palm oil capsules of ileal release -LI and of glutamine -LI result in increased secretion of GLP-1 (Glucagon-like peptide-1). **Materials and methods:** Participants were divided into groups: Diabetic type 2 with overweight (Group 1) and diabetic type 2 obese (Group 2), and then instructed to ingest a palm oil capsule (LI) and a glutamine capsule – LI, 3 times a day, before meals for two months. **Results:** In Group 1, there was an increase in median GLP-1 between time 0, time 1 and time 2 values of 4.25 pM (1.35-32.5), 12.85 pM (2.5 to 28.6) and 17.75 pM (1.5 to 37.75), respectively. For Group 2, there was an increase in GLP-1 between the median time 0 of 15.10 pM (1-37.8) to 20.9 pM (2.60-37.3) in time 1 and 22.18 pM (3 to 34.9) in time 2. **Discussion:** After oral administration of nutrients, a response directed to the ileum ending would probably exert functions on reduction of velocity gastrointestinal transit, gastrointestinal motility and gastric emptying, such data is made evident in the scientific literature as ileal brake mechanism. **Conclusion:** Although there was a increase in intestinal peptides in the analyzed groups, it had no statistical relevance.

Key words: Ileum. Funcional foods. Glucagon-like peptide. Diabetes mellitus. Obesity.

E-mail dos autores:
 cremauftm@mednet.com.br
 lucianafarma@gmail.com

INTRODUÇÃO

A terapia baseada em incretinas, constitui-se umas das alternativas para o tratamento do diabetes tipo 2 e redução do peso. Há no mercado alguns medicamentos que estimulam as incretinas, porém com custo elevado. O controle da glicemia em pacientes diabéticos pode ser alcançado pelo aumento da concentração sanguínea de GLP-1, hormônio produzido pelas células L, as quais estão reunidas em maioria no íleo terminal. Neste intuito, alimentos funcionais como o óleo de palma e glutamina, fornecem estratégias dietéticas para o estímulo deste peptídeo intestinal. A presença de nutrientes não digeridos no íleo terminal estimula a produção de peptídeos intestinais pelas células entero endócrinas (Diepvens e colaboradores, 2007).

A obesidade e diabetes de mellitus tipo 2 são fatores associados ao desenvolvimento da síndrome metabólica e afeta grande parte da população. A síndrome metabólica é um conjunto de fatores mutuamente associados à hiperinsulemia, resistência à insulina, obesidade, distúrbios lipídicos e hipertensão (Sicińska e colaboradores, 2015). É sabido que há grande chance da obesidade e diabetes ocorrerem de forma conjunta e que, 90 a 95% dos casos de Diabetes Mellitus (DM) diagnosticados são do DM tipo II (Braga, 2011; Vasques e colaboradores, 2007), e as estatísticas mostram que 60 a 90% dos diabéticos tipo II são ou já foram obesos (Braga, 2011).

Pesquisas sugerem que, a ingestão de alimentos funcionais como o óleo de palma (Bester e colaboradores, 2010) e glutamina (Resnick e colaboradores, 2012) produzem benefícios sobre o metabolismo humano.

Neste cenário, figuram a administração de alimentos funcionais, como uma das alternativas para aumentar a produção endógena de peptídeos intestinais (Agostoni; Moreno e Shamir, 2015; Soares e colaboradores, 2016).

Creutzfeldt (1979) descreveu o efeito incretínico, demonstrou que, em indivíduos normais, a resposta insulínica após ingestão oral de glicose era maior que após a administração de glicose intravenosa. Hoje sabemos que o trato gastrointestinal produz muitos hormônios, dos quais apenas alguns desempenham importantes funções na

homeostase (Creutzfeldt, 1979; Hyo e Seino, 2011). Os principais hormônios incretínicos são GIP, GLP-1 e PYY (Hansen e colaboradores, 2010).

Os receptores para esses hormônios localizam-se principalmente no sistema nervoso central (hipotálamo e tronco cefálico). O controle da fome, saciedade e gasto energético se realiza através da comunicação entre as incretinas e os receptores do sistema nervoso central. Estudos relatam a existência de um sistema no tubo digestivo que identifica a presença de alimentos e sinaliza o SNC via mecanismos neurais e endócrinos que regulam em curto prazo a apetite e saciedade (Van Bloemendaal e colaboradores, 2014).

Em nosso núcleo de pesquisa realizamos anteriormente um projeto que teve como objetivo analisar os efeitos da ingestão de óleo de palma e glutamina sobre a glicemia e incretinas em pacientes diabéticos tipo 2 que foram submetidos à cirurgia de exclusão duodeno-jejunal com interposição ileal sem gastrectomia. A administração do óleo de palma e glutamina em pacientes com interposição ileal demonstrou influência sobre a redução da glicemia e aumento do GLP-1 de pacientes com diabetes tipo II (Takeuti e colaboradores, 2014).

Estes resultados com o emprego do óleo de palma e da glutamina no auxílio do controle do Diabetes Tipo II nos estimularam a estudar uma maneira de encapsular estes alimentos funcionais para serem liberados no íleo terminal e permitir o seu emprego em pacientes não submetidos à cirurgia de interposição ileal, com isto beneficiando uma quantidade maior de pessoas obesas e portadores de Diabetes Tipo II.

A liberação retardada são formas de dosagem nas quais a liberação do ativo não se inicia, imediatamente após a administração.

As preparações gastro-resistentes são consideradas formas de liberação retardada, pois são destinadas a resistir ao fluido gástrico e liberar o princípio ativo no fluido intestinal (FDA, 2003; USP, 2000). Sistemas de liberação retardada apresentam uma série de vantagens tecnológicas, são eficazes e estáveis com uma desintegração rápida no local de entrega (Thakral, Thakral e Manjumdar, 2013).

O emprego de polímeros a base de metacrilatos direcionados como carreadores de substâncias ativas têm sido considerados

uma estratégia promissora para a liberação alvo específica (Villanova e colaboradores, 2010).

Embora os alimentos funcionais a serem estudados apresentem propriedades comprovadas relacionadas ao controle do diabetes e redução do peso é importante ressaltar que o revestimento com Eudragit S®100 poderá potencializar os resultados e contribuir com futuras aplicações terapêuticas.

O revestimento de liberação ileal fornece melhora farmacotécnica relacionada à proteção do princípio ativo contra ambientes reativos (exemplo ambientes ácidos) e liberação dos mesmos em pH's dependentes como o 6,8, condições estas adequadas para desencadear eventos metabólicos benéficos em pacientes diabéticos tipo 2 e obesos, pois sugere que a liberação do princípio ativo seja direcionada ao íleo terminal, estimulando de maneira efetiva os peptídeos intestinais, liberados neste local.

O objetivo desse estudo foi avaliar se as cápsulas de óleo de palma de liberação ileal- LI e de glutamina- LI resultam no aumento da secreção de GLP-1 (Peptídeo-1 Glucagon).

MATERIAIS E MÉTODOS

Produção das cápsulas de liberação ileal

As cápsulas de liberação ileal (LI) foram desenvolvidas em parceria com o Laboratório de Pesquisa Farmacêutica, Faculdade de Farmácia de Ribeirão Preto, São Paulo (USP), Brasil e posteriormente fabricadas pelo próprio autor no Laboratório de Tecnologia Farmacêutica, Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM), Uberaba (MG), Brasil.

A cápsula de óleo de palma (Sorocaps®, Sorocaba, São Paulo, Brasil) e a cápsula de glutamina (ErlCaps Envase Ltda®, São Paulo, Brasil) continha 1 grama de ativo em cada unidade. As cápsulas foram fabricadas com revestimento de liberação retardada contendo 6,5% Eudragit® S100 (Evonik Industries), concebido para promover a liberação do ativo no ambiente alcalino com o pH 6,8 (Soares, 2016).

Recrutamento dos participantes

Os participantes (idade entre 18-60 anos) foram recrutados no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM). Os critérios de inclusão foram: no máximo 8 anos de diabetes tipo 2, não usuários de medicamentos inibidores da dipeptil peptidase (DPP-4), sem histórico de pancreatopatia previa ou atual ou cirurgia metabólica. Para o grupo diabético tipo 2 sobrepeso IMC entre 25-30 Kg/m² e diabético tipo 2 obeso IMC entre 30-35 kg/m².

Os participantes que faziam uso de inibidores de DPP-4 passaram por cirurgia metabólica, histórico de pancreatopatias, idade inferior a 18 anos e superior a 60 anos, e que se recusaram a participar do estudo foram excluídos.

Os participantes foram orientados a ingerirem uma cápsula de liberação ileal (LI) de óleo de palma e uma cápsula de liberação ileal (LI) de glutamina, três vezes ao dia, antes das principais refeições, totalizando seis cápsulas/dia, durante 2 meses.

Os participantes receberam informações sobre o estudo por escrito e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. O estudo foi aprovado pelo Comitê de ética e pesquisa da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, Minas Gerais, Brasil (Protocolo CEP/UFTM: 2341).

Delineamento do estudo

Trata-se de um ensaio clínico prospectivo sobre os efeitos da ingestão das cápsulas de óleo de palma (LI) e de glutamina (LI) sobre a glicemia e o hormônio GLP-1 em pacientes diabéticos tipo 2 submetidos a orientação nutricional e acompanhados durante dois meses. Os participantes foram divididos em dois grupos: (1) diabéticos tipo 2 com sobrepeso e (2) diabéticos tipo 2 obesos.

Metodologia analítica

A coleta de sangue foi realizada no Ambulatório Maria da Glória, localizado no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, Minas Gerais, Brasil. As amostras de sangue foram coletadas de todos os participantes em jejum, antes, 30 e 60 dias após o tratamento com as cápsulas de óleo de palma (LI) e de glutamina

(LI). O sangue imediatamente coletado foi centrifugado a 5000 RPM e o soro obtido foi acondicionado em tubos plásticos de 1,5 mL estéril, sendo estocados à - 70°C. Para a coleta de amostras para a dosagem de GLP-1 foi utilizado o inibidor de enzima DPP-4 (Millipore) na proporção de 10µL de inibidor para 1mL de sangue.

Exames laboratoriais

Para a dosagem hormonal do GLP-1 utilizou-se Kits para ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) do tipo sandwich (Millipore®), sendo realizado no laboratório de pesquisa bioquímica da Universidade Federal do Triângulo Mineiro da UFTM. As dosagens de frutossamina e glicose foram realizadas no Laboratório de Patologia Clínica do Hospital de Clínicas da UFTM. Para a dosagem da glicose foi utilizado o método colorimétrico enzimático; e para análise da frutossamina foi utilizado o método cinético automatizado.

Análise estatística

Os resultados foram analisados pelo Programa Graphpad Prism®, versão 5 e Programa StatView®, versão 4.57. Para avaliar a normalidade das variáveis foi aplicado o teste de Shapiro-Wilk. Os valores que passaram pelos testes de normalidade foram representados por média e desvio padrão, submetidos ao teste T Student pareado e ANOVA dependente.

Os valores que não passaram pelo teste de normalidade foram representados por mediana, mínimo e máximo sendo submetidos aos testes não paramétricos de Wilcoxon e Friedman.

A análise inferencial contemplou a avaliação intragrupo, ou seja, individualmente para cada grupo (diabético tipo 2 sobrepeso ou diabético tipo 2 obeso), nos tempos 0, 1 e 2 meses. Foram considerados significantes resultados com $p < 0,05$.

Resultados das variáveis clínicas

Foram avaliados três tempos, designados T0 (antes do início da ingestão das cápsulas de LI), T1 (após um mês do início da ingestão diária das cápsulas de LI) e T2 (após dois meses do início da ingestão diária das cápsulas de LI). Vinte seis

participantes foram submetidos ao protocolo de tratamento proposto, sendo que, quatorze indivíduos eram do grupo diabético tipo 2 com sobrepeso, dos quatorze participantes dez (71,42%) eram do sexo feminino e quatro (28,57%) do sexo masculino, com idade média de $45,09 \pm 7,54$ anos. Doze indivíduos eram do grupo diabético tipo 2 obeso, dez (83,33%) do sexo feminino e dois (16,66%) do sexo masculino, com idade média de $47 \pm 12,56$ anos.

Nos participantes do grupo diabético tipo 2 com sobrepeso observou-se um aumento da mediana do GLP-1 de 4,25 pmol/L (1,35- 32,5) no tempo 0 para 12,85 pmol/L (2,5- 28,6) no tempo 1 e 17,75 pmol/L (1,50- 37,75) depois do segundo mês de ingestão de cápsulas de liberação ileal de óleo de palma e de glutamina, respectivamente (figura A). Nos participantes do grupo diabético tipo 2 obeso observou-se um aumento da mediana do GLP-1 após a suplementação de glutamina- LI e de óleo de palma- LI, de 15,10 pmol/L (1- 37,8) no tempo 0 para 20,9 pmol/L (2,60-37,3) no tempo 1 e 22,18 pmol/L (3- 34,9) no tempo 2 (Figura B). Na avaliação dos 2 grupos, não houve significância estatística.

A glicose no grupo diabético tipo 2 com sobrepeso apresentou queda, porém sem significância estatística. Com relação ao tempo 0, o valor da mediana da glicose foi de 162 mg/dL (80,9- 401,1); no tempo 1 o valor foi de 154,6 mg/dL (81,5- 299,3) e tempo 2 valor de 157 mg/dL (83,2- 426,5). Para o grupo diabético tipo 2 obeso o valor da mediana no tempo 0 foi de 188,6 mg/dL (99- 353,3); tempo 1 valor de 198 mg/dL (102,7- 350,2) e tempo 2, de 191,2 (99,1- 422,3) mg/dL.

A frutossamina para o grupo diabético tipo 2 com sobrepeso apresentou queda entre o tempo 0, tempo 1 e tempo 2, com valores de 329 mg/dL ($\pm 109,5$); 323,5 mg/dL ($\pm 99,59$) e 296,6 mg/dL (± 122), respectivamente. Para o grupo diabético tipo 2 obeso os valores da frutossamina no tempo 0 foram de 334,6 mg/dL ($\pm 88,01$); no tempo 1 valor de 338,7 mg/dL ($\pm 88,48$) e tempo 2, de 348,91 mg/dL (± 114). Na avaliação dos três grupos, não houve significância estatística.

Gráfico mostrando mediana, mínimo e máximo da concentração de GLP-1 no período antes do início da ingestão de cápsulas de óleo de palma- LI e de glutamina- LI no tempo (T0), e após início da ingestão de cápsulas de óleo de palma- LI e de glutamina- LI nos

tempos T1 e T2. Grupo 1 (A) (teste não paramétrico de Friedman) = (0,93). Grupo 2

(B) (teste não paramétrico de Friedman) = (0,38).

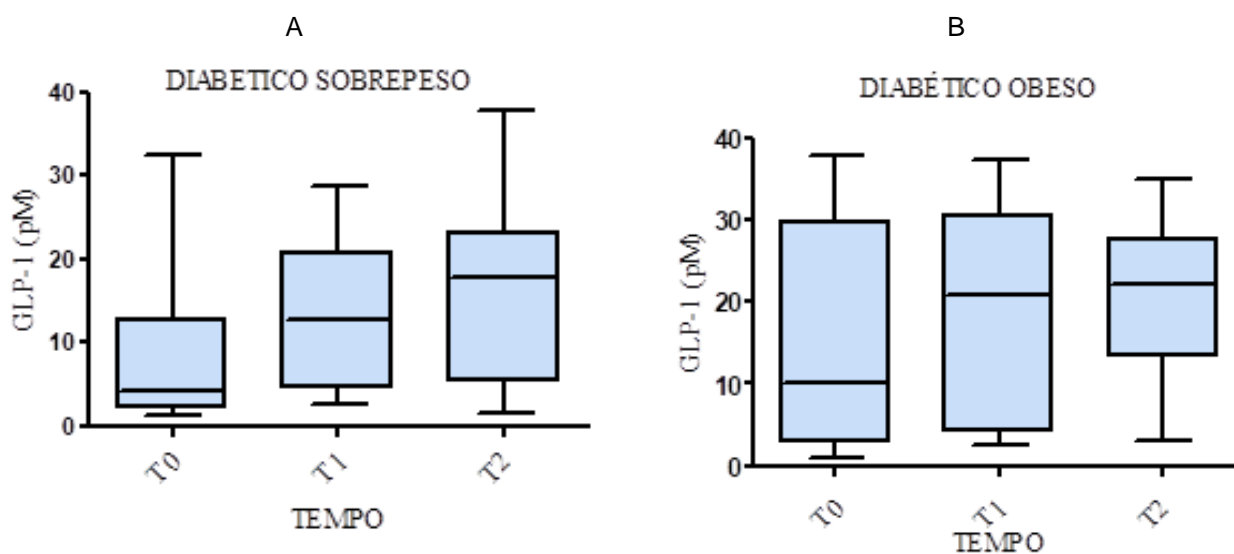


Figura 1 - A e B: Efeito da cápsula de óleo de palma- LI e de glutamina- LI sobre a concentração de GLP-1.

DISCUSSÃO

Foi avaliada a ingestão alimentar das cápsulas de óleo de palma-LI e de glutamina - LI e sua influência no aumento do GLP-1. As cápsulas de óleo de palma-LI e de glutamina-LI foram concebidas para liberar seu conteúdo cerca de 1 hora após a exposição em meio pH 6,8, o que corresponde ao pH ileal.

O óleo de palma e a glutamina são moléculas conhecidas como alimentos funcionais, pois apresentam efeitos metabólicos e fisiológicos benéficos quando administrados em dieta balanceada. O objetivo principal da abordagem foi identificar o aumento do nível de GLP-1 utilizando o método de entrega de liberação retardada destinado a maximizar a exposição da glutamina e do óleo de palma no íleo, estimulando assim células L intestinais.

Recomendou-se que a dose fosse tomada uma hora antes das refeições, com o intuito de estimular saciedade e induzir o indivíduo ingerir uma menor quantidade de alimento. Essa terapêutica foi fundamentada em pesquisas relacionadas à ingestão de alimentos funcionais como estratégia para alcançar o controle de diabetes tipo 2 e redução do peso. Após a administração oral de nutrientes, uma resposta direcionada ao final do íleo provavelmente desencadearia a

redução de peso e controle do diabetes, em virtude do aumento dos peptídeos intestinais, causando um efeito sacietógeno. Os nutrientes não digeridos no íleo fazem com que o indivíduo se sinta satisfeito. Este mecanismo de sinalização é evidenciado na literatura científica como mecanismo de freio ileal (Lieverse e colaboradores, 1994; Maljaars e colaboradores, 2008; Heer, 2012; Rebello e colaboradores, 2012; Van Citters e Lin, 1999).

No presente estudo não foi observado aumento significativo de GLP-1 com o estímulo de três de cápsulas de óleo de palma -LI e três cápsulas de glutamina-LI por dia, para os grupos diabético tipo 2 com sobrepeso e diabético tipo 2 obeso. Nossos dados corroboram com o estudo de Meek e colaboradores (2015), relacionado a um estudo randomizado, duplo cego, controlado por placebo, em Cambridge, Reino Unido. Neste estudo os pesquisadores analisaram a ingestão de 6 gramas de glutamina encapsulada de liberação ileal e realizaram coleta sanguínea 4 horas após a administração das cápsulas em pacientes com DM tipo 2. Como resultado a ingestão de 6,0 gramas de glutamina não foi associada a diferenças significativas de GLP-1, glicose ou insulina. Ainda não está claro quais os níveis de GLP-1 necessários para provocar uma mudança significativa em parâmetros clínicos

tais como o controle da glicemia e redução de peso (Meek e colaboradores, 2015).

Um estudo realizado por Chang e colaboradores (2013), na Universidade de Adelaide, Austrália, teve como objetivo de avaliar a glutamina na redução da glicemia pós-prandial, quando administrado por via oral antes da glicose. Foi realizado infusão de 15 ou 7,5 gramas de glutamina intra-duodenal para um grupo de participantes diabético tipo 2 e solução salina para outro grupo diabético tipo 2, durante 30 minutos, seguido por infusão de glicose. Como resultado houve estímulo do GLP-1, GIP, insulina, mas não houve redução da glicemia, provavelmente pelo aumento do glucagon. O estudo sugere que o retardo no esvaziamento gástrico como um mecanismo importante para a redução da glicemia, quando a glutamina é administrada antes da glicose oral. Os efeitos da glutamina sobre a secreção hormonal sugeriu ser dose-dependente, pois os efeitos com 7,5 gramas não eram diferentes da salina (Chang e colaboradores, 2013).

Os resultados do GLP-1 encontrados nesta pesquisa demonstram uma variação entre os resultados. No grupo Diabético tipo 2 com sobrepeso apresentam-se valores das variações entre 1,35- 32,5 pM no T0; 2,5-28,6 pM no T1 e 1,5- 37,75 pM no T2. Toft-Nielsen e colaboradores (2001) encontraram, pelo método de radioensaio, concentrações de GLP-1 em jejum de 6,6 pM para diabéticos tipo 2 e 4,9 pM para pacientes com intolerância à glicose e com tolerância normal, os valores após 240 minutos foram, respectivamente, de 907 pM, 1927 pM e 1587 pM (Toft-Nielsen e colaboradores, 2001). Segundo Meier, as concentrações de GLP-1 parecem ser altamente variáveis entre indivíduos, com e sem diabetes tipo 2, sugerindo que a liberação diminuída de GLP-1 não é um pré-requisito típico para o desenvolvimento da doença (Meier, 2009).

Há evidência de que a hiperglicemia pode resultar na sobre regulação de receptores de GLP-1 em células β , logo a diminuição na secreção de insulina pode ser compensada com o aumento de concentrações plasmáticas de GLP-1 em altos níveis (Meier e Nauck, 2010). Alguns estudos têm demonstrado efeito deteriorado e liberação defeituosa da incretina no DM tipo 2 (Chacra, 2006).

Assim, um mecanismo mais significativo para explicar a resposta reduzida da incretina em pacientes com DM tipo 2 parece ser a deterioração no efeito de GLP-1, que ocorre em conjunto com as outras anormalidades metabólicas encontradas em pacientes com DM tipo 2 (Calanna e colaboradores, 2013).

A análise da frutamina e glicose no grupo diabético tipo 2 com sobrepeso demonstra redução após dois meses de suplementação com óleo de palma-LI e glutamina-LI, contudo sem significância estatística.

A frutamina sérica é mensurada por ensaio colorimétrico, e seus valores normais de referência são 205 a 285 $\mu\text{mol/L}$ (Feitosa e Andrade, 2014).

A variável frutamina para o grupo diabético tipo 2 com sobrepeso e grupo diabético tipo 2 obeso apresentaram-se fora dos valores normais de referência. Nossos resultados revelaram correlação direta entre os valores de frutamina e valores da glicose, para os dois grupos analisados. O valor da frutamina é aumentado em portadores de diabetes mellitus em decorrência da formação de aldíminas instáveis e reversíveis que são posteriormente rearranjadas a cetoaminas irreversíveis e estáveis na presença de hiperglicemia persistente, sendo proporcional a concentração da glicemia e correlaciona-se com a glicemia de jejum (Feitosa e Andrade, 2014). É uma variável que pode ser utilizada como parâmetro auxiliar para o controle glicêmico de portadores de diabetes mellitus, e representa a concentração média da glicose em três semanas (Youssef e colaboradores, 2008).

CONCLUSÃO

Apesar de haver um aumento dos peptídeos intestinais nos grupos analisados, foi sem significância estatística.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à Capes (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior), o apoio recebido para o desenvolvimento deste trabalho.

REFERÊNCIAS

- 1-Agostoni, C.; Moreno, L.; Shamir, R. Palmitic Acid and Health: Introduction. *Crit Rev Food Sci Nutr*. Vol. 56. Num. 12. p. 1-10. 2015. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2576418>> 1>.
- 2-Braga, E.D. Efeito da suplementação do amido resistente na obesidade e diabetes tipo 2. *RBONE-Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento*. São Paulo. Vol. 5. p. 277-283. 2011.
- 3-Bester, D.; Esterhuysen, A. J.; Truter, E. J.; Van Rooyen, J., Cardiovascular effects of edible oils: a comparison between four popular edible oils. *Nutr. Res*. Vol. 23. Num. 2. p. 334-348. 2010.
- 4-Calanna, S.; Christensen, J.; Holst, J.J.; Laferrère, B.; Gluud, L.L.; Vilsboll, T.; Knop, F.K. Secretion of glucagon-like peptide-1 in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta- analyses of clinical studies. *Diabetologia*. Vol. 56. Num. 5. 2013.
- 5-Chacra, A. Efeito Fisiológico das incretinas. *Adv Stud Med*. Vol. 6. p. S613-S617. 2006.
- 6-Chang, J.; Wu, T.; Greenfield, J. R.; Samocha-Bonnet, D.; Horowitz, M.; Rayner, C. K. Effects of intraduodenal glutamine on incretin hormone and insulin release, the glycemic response to an intraduodenal glucose infusion, and antropyloroduodenal motility in health and type 2 diabetes. *Diabetes Care*. Vol. 36. Num. 8. p. 2262-2265. 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2356491>> 4 >.
- 7-Creutzfeldt, W. The incretin concept today. *Diabetologia*. Vol. 16. Num. 2. p. 75-85. 1979. ISSN 0012-186X. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32119>> .
- 8-Diepvens, K.; Soenen, S.; Steijns, J.; Arnold, M.; Westerterp-Plantenga, M. Long-term effects of consumption of a novel fat emulsion in relation to body-weight management. *International Journal of Obesity*. vol. 31. Num. 6. p. 942-949. 2007.
- 9-FDA. Guidance for industry [Periódico] // Department of Health and Human services- Food and Drug Administration. 2003. p.16.
- 10-Feitosa, A.; Andrade, F. Avaliação da frutossamina como parâmetro de controle glicêmico na gestante diabética. *Arq Bras Endocrinol Metab*. Vol. 58. Num. 58. p. 724-730. 2014.
- 11-Hansen, K.; Vilsboll, T.; Knop, F. Incretin mimetics: a novel therapeutic option for patients with type 2 diabetes - a review. *Diabetes Metab Syndr Obes*. Vol. 3. p. 155-163. 2010.
- 12-Heer, M. An analysis of the "Effect of Olibra: a 12-week randomized control trial and a review of earlier studies". *J Diabetes Sci Technol*. Vol. 6. Num. 3. p. 709-711. 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2276890>> 3 >.
- 13-Hyo, T.; Seino, Y. [The history of incretin hormones]. *Nihon Rinsho*. Vol. 69. Num. 5. p. 755-760. 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21595258>> .
- 14-Lieverse, R. J.; Jansen, J. B.; Masclee, A. A.; Rovati, L. C.; Lamers, C. B. Effect of a low dose of intraduodenal fat on satiety in humans: studies using the type A cholecystokinin receptor antagonist loxiglumide. *Gut*. Vol. 35. Num. 4. p. 501-505. 1994. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8174988>> .
- 15-Maljaars, P. W.; Symersky, T.; Kee, B. C.; Haddeman, E.; Peters, H. P.; Masclee, A. A. Effect of ileal fat perfusion on satiety and hormone release in healthy volunteers. *Int J Obes (Lond)*. Vol. 32. Num. 11. p. 1633-1639. 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18794896>> .
- 16-Meek, C.L.; Reimann, F.; Park, A.J.; Gribble, F.M. Can encapsulated glutamine increase GLP-1 secretion, improve glucose tolerance, and reduce meal size in healthy

volunteers? A randomised, placebo-controlled, cross-over trial. *Lancet*. Vol. 385. Num. 68. 2015.

17-Meier, J. The contribution of incretin hormones to the pathogenesis of type 2 diabetes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. Vol.23. Num. 4. p. 433-441. 2009.

18-Meier, J.J.; Nauck, M.A. Is the diminished incretin effect in type 2 diabetes just an epiphenomenon of impaired beta-cell function? *Diabetes*. Vol. 23. Num. 4. p. 433-441. 2010.

19-Rebello, C. J.; Martin, C. K.; Johnson, W. D.; O'Neil, C. E.; Greenway, F. L. Efficacy of Olibra: a 12-week randomized controlled trial and a review of earlier studies. *J Diabetes Sci Technol*. Vol. 6. Num. 3. p. 695-708. 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22768902>>.

20-Resnick, E.M. Specific biochemical pathways linked with metabolic disease. (Highlights From the Latest in Diabetes Research). *Diabetes*. Vol. 61. Num. 7. p. 1904. 2012.

21-Sicińska, P.; Pytel, E.; Maćczak, A.; Koter-Michalak, M. The use of various diet supplements in metabolic syndrome. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. Vol. 69. p. 25-33. 2015.

22-Soares, LA.; Takeuti, T.D.; Valeri, P.A.O.; Silva, A.A.; Lara, BHJ.; Terra- Júnior, J.A.; Freitas, O.; Crema, E. Impactos Nutricionais da Ingestão Alimentar dos Ácidos graxos Ômega 3 e Óleo de Palma: Uma Revisão. *Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento*. Vol. 10. Num. 56. p. 105-114. 2016. Disponível em: <<http://www.rbone.com.br/index.php/rbone/article/view/403>>

23-Soares, L.A. Influência da cápsula de liberação ileal de óleo de palma e de glutamina sobre peptídeos intestinais PYY e GLP-1 em pacientes com diabetes tipo 2 e obesos. Tese de Doutorado. Universidade Federal do Triângulo Mineiro-MG. Minas Gerais. 2016.

24-Takeuti, T. D.; Terra, G.A.; da Silva, A.A.; Terra, J.A.; da Silva, L.M.; Crema, E. Effect of the ingestion of the palm oil and glutamine in serum levels of GLP-1, PYY and glycemia in diabetes mellitus type 2 patients submitted to metabolic surgery. *Arq Bras Cir Dig*. Vol. 27. Num. 1. p. 51-55. 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25409967>>.

25-Thakral, S.; Thakral, N. K.; Majumdar, D. K. Eudragit®: a technology evaluation. *Technology Evaluation*. Vol. 10. Num. 1. p. 131-149. 2013.

26-Toft-nielsen, M.B.; Damholt, M.B.; Madsbad, S.; Hilsted, L.M.; Hughes, T.E. Determinants of the impaired secretion of glucagon-like peptide 1 in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metabol*. Vol. 86. p. 3717-3728. 2001.

27-USP. The United States Pharmacopoeia. 24 th ed. Rockville: United States. [s.n.], 2000. - p. 2059.

28-Van Bloemendaal, L.; Ten Kulve, J. S.; la Fleur, S. E.; Ijzerman, R. G.; Diamant, M. Effects of glucagon-like peptide 1 on appetite and body weight: focus on the CNS. *J Endocrinol*. Vol. 221. Num. 1. p. T1-16. 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24323912>>.

29-Van Citters, G. W.; Lin, H. C. The ileal brake: a fifteen-year progress report. *Curr Gastroenterol Rep*. Vol. 1. Num. 5. p. 404-409. 1999. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10980979>>.

30-Vasques, A.C.; Pereira, P.F.; Gomide, R.M.; Batista, M.C.R.; Campos, M.T.F.S; Sant'Ana, L.F.R.; Lina Enriqueta F.P.L. Rosado, L.E.F.P.L.; Priore, E.S. Influência do excesso de peso corporal e da adiposidade central na glicemia e no perfil lipídico de pacientes portadores de Diabetes de Mellitus tipo 2. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*. Vol. 51. Num. 9. 2007.

31-Villanova, J. C. O.; Ooréfice, R. L.; Cunha, A. S. Pharmaceutical applications of polymers. *Polímeros*. Vol. 20. p. 51-64. 2010.

Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento
ISSN 1981-9919 versão eletrônica

Periódico do Instituto Brasileiro de Pesquisa e Ensino em Fisiologia do Exercício

w w w . i b p e f e x . c o m . b r - w w w . r b o n e . c o m . b r

32-Youssef, D.; El Abbassi, A.; Jordan, R.M.; Peiris, A.N. Fructosamine: an underutilized tool in diabetes management: case report and literature review. Tenn med. Vol. 101. Num. 11. p. 31-33. 2008.

Endereço para correspondência:
Eduardo Crema Avenida Frei Paulino, 30.
Abadia, Uberaba-MG. Brasil.
CEP: 38025-180.

Recebido para publicação em 27/12/2017
Aceito em 11/03/2018